

**ERGEBNISSE NACH POSTOPERATIVER
STRAHLENTHERAPIE UND REZIDIVBESTRAHLUNG
BEI PRIMÄR OPERIERTEN HYPOPHYSENADENOMEN**

ERNST OETTL

1986



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554619_0056

Aus der Radiologischen Universitäts-Klinik
der Ludwig-Maximilians-Universität
München
Direktor: Prof. Dr. med. J. Lissner

**Ergebnisse nach postoperativer Strahlentherapie und
Rezidivbestrahlung bei primär operierten Hypophysenadenomen**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ernst Oettle
aus Krumbach/Schwaben

München 1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. R. Rohloff
Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Lissner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.02.1987

Meinem Onkel
Dr. Ernst Oettle
zum 80. Geburtstag

Inhalt	Seite
Zusammenstellung der Abkürzungen	4
A. Einleitung	6
B. Die normale Hypophyse	7
I. Normale Anatomie und Topographie	7
II. Histologie	7
a) Adenohypophyse	7
b) Trichterlappen und Zwischenzone	9
c) Neurohypophyse	9
III. Endokrine Regulation	10
a) Hormone des HVL und HHL	10
b) Regulation Hypothalamus - Hypophyse	12
IV. Histophysiologie	13
C. Tumoren der Hypophyse	15
I. Adenome	15
II. Andere Tumoren der Hypophyse	17
D. Klassifikation der Hypophysenadenome	18
E. Eigenes Krankengut	20
I. Aufschlüsselung des Krankengutes	20
a) Tumorarten	20
b) Alters- und Geschlechtsaufteilung	21
c) Zeitintervalle	21
d) Operationsstatistik	23
e) Klinische Symptome	24
f) Tumorklassifikation	26
g) Tumorsitz	26
II. Diagnostisches Vorgehen	28
a) Anamnese	28
b) Endokrinologische Diagnostik	28
c) Röntgendiagnostik	29
d) Ophthalmologische Diagnostik	30
e) Histologische Diagnostik	30
III. Therapeutisches Vorgehen	31
a) Operative Therapie (Methoden)	31
b) Indikationen für die Strahlentherapie	32
c) Strahlentherapie (Methoden)	32
d) Medikamentöse Therapie	36
IV. Ergebnisse - Allgemeiner Teil	39
a) Statistische Auswertung	39
b) Überlebensraten im Gesamtkrankengut	40
c) Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium	43
d) Überlebensraten bei postoperativ und beim Rezidiv bestrahlten Patienten (Indikation)	46
e) Überlebensraten in Abhängigkeit von der Histologie	51
f) Überlebensraten in Abhängigkeit von der hormonellen Aktivität	53

V.	Ergebnisse - Spezieller Teil	57
a)	TSH-produzierende Tumoren	57
b)	ACTH-produzierende Tumoren und Nelson-Tumoren	58
	1) Todesfälle und Rezidive nach RT	58
	2) ACTH-Werte vor und nach Bestrahlung	59
	3) Ophtalmologische Befunde vor und nach RT	60
	4) Hormonelle Substitution nach Strahlentherapie	60
	5) Strahlenwirkung auf die klinischen Symptome	60
	6) Strahlenschäden	63
	7) Überlebensrate und Beobachtungszeit nach RT	63
c)	PRL-produzierende Tumoren (Prolaktinome)	63
	1) Todesfälle und Rezidive nach RT	63
	2) Prolaktinämie vor und nach Bestrahlung	65
	3) Ophtalmologische Befunde vor und nach RT	69
	4) Wirkung der Strahlentherapie auf die Hypophysenvorderlappen- und Hypophysenhinterlappeninsuffizienz	69
	5) Strahlenwirkung auf die klinischen Symptome	70
	6) Strahlenschäden	70
	7) Überlebensrate und Beobachtungszeit nach RT	70
d)	Akromegalie	71
	1) Todesfälle und Rezidive nach RT	71
	2) Verlauf der PRL- und HGH-Werte vor und nach Bestrahlung	71
	3) Ophtalmologische Befunde vor und nach RT	73
	4) Auswirkungen der Strahlentherapie auf die Hypophysenfunktion	73
	5) Strahlenwirkung auf die klinischen Symptome	76
	6) Strahlenschäden	76
	7) Überlebensrate und Beobachtungszeit nach RT	77
e)	Hormonell inaktive Hypophysenadenome	77
	1) Todesfälle und Rezidive nach RT	77
	2) Begleitprolaktinämie bei inaktiven Hypophysenadenomen	78
	3) Ophtalmologische Befunde vor und nach RT	79
	4) Hormonelle Substitution vor und nach RT	79
	5) Strahlenwirkung auf die klinischen Symptome	80
	6) Strahlenschäden	80
	7) Überlebensrate und Beobachtungszeit nach RT	81

F. Diskussion	82
I. Allgemein	82
II. Spezielle Diskussion, Literaturübersicht und Vergleich mit eigenen Ergebnissen	84
a) Hormonell inaktive Hypophysenadenome	84
b) HGH-produzierende Hypophysenadenome	88
c) Prolaktinproduzierende Hypophysenadenome	90
d) ACTH-produzierende Hypophysenadenome und Nelson-Tumoren	95
e) TSH-produzierende Hypophysenadenome	97
III. Strahlenschäden	97
IV. Ausblick für die Zukunft	101
G. Zusammenfassung	103
H. Normalwerte und Funktionsteste	107
I. Literaturverzeichnis	108

**Zusammenstellung
der in der Arbeit verwendeten Abkürzungen**

ACTH	=	Adrenocorticotropes Hormon
BC	=	Bromocriptin
BZ	=	Blutzucker
CT	=	Computertomogramm
CRF	=	Corticotropin releasing factor
CRH	=	Corticotropin releasing hormone
FSH	=	Follikelstimulierendes Hormon
GRF	=	Growth hormone releasing factor
GHRH	=	Growth hormone release inhibiting hormone
Gy	=	Gray = 100 rad
H. A.	=	Hypophysenadenom
HGH	=	Hypophysäres Growth hormone = Wachstumshormon
HHL	=	Hypophysenhinterlappen
H. Tu.	=	Hypophysentumor
HVL	=	Hypophysenvorderlappen
IE	=	Internationale Einheit
IHT	=	Insulin-Hypoglykämie-Test
LH	=	Luteinisierungs-Hormon
LH - RH	=	Luteinizing hormone - releasing hormone
MeV	=	Megaelektronen-Volt
NNR	=	Nebennierenrinde
OGTT	=	Oraler Glucose-Toleranztest
OP	=	Operation
PIF	=	Prolactin inhibiting factor
PRL	=	Prolaktin
rd	=	rad $1 \text{ rd} = 10^{-2} \text{ J kg}^{-1} = 10^{-2} \text{ Gy}$
RT	=	Radiotherapie
RIA	=	Radioimmunoassay
STH	=	Somatotropes Hormon = Wachstumshormon

TBG	=	Thyroxin bindendes Globulin
T ₃	=	Trijodthyronin
T ₄	=	Tetraiodthyronin = Thyroxin
TRH	=	Thyreotropin releasing hormone
TSH	=	Thyreidea stimulierendes Hormon (Thyreotropic Thyreoid stimulating hormone)
T-F	=	Transfrontal (OP)
T-S	=	Transsphenoidal (OP)

A. Einleitung

In den Jahren von 1970 mit 1984 wurden in der Radiologischen Universitätsklinik München 140 Patienten mit Hypophysenadenomen einer Strahlentherapie unterzogen, von denen 134 ausgewertet werden konnten. Die meisten dieser Patienten waren vorher ein- oder mehrmals operiert worden. In der vorliegenden Arbeit soll versucht werden den Krankheitsverlauf von den ersten Symptomen bis zum Stichtag 31.12.1985 bzw. Tode zu analysieren, wobei besonders der Effekt der Strahlentherapie kritisch untersucht werden soll.

BUCHFELDER (1984)¹⁰ hat bereits mit dem Stichtag 31.12.1981 in einer Dissertation aus der Neurochirurgischen Klinik der Universität München 75 Fälle von para- und suprasellär sich ausdehnenden Hypophysenadenomen hinsichtlich der Wirkung einer postoperativen Strahlentherapie oder Rezidivbestrahlung untersucht. Inzwischen konnte die Zahl der behandelten Hypophysenadenome auf etwa das Doppelte erhöht und die Beobachtungszeit der in der Arbeit von BUCHFELDER registrierten Patienten um vier Jahre verlängert werden.

Zum Verständnis der Zusammenhänge ist es unerlässlich die normale Anatomie und Histologie sowie die endokrinologische Funktion der Hypophyse im allgemeinen sowie die Morphologie und Histologie der Hypophysentumoren einschl. der Immunhistochemie im besonderen kurz darzulegen.

Die Hypophyse mit dem dazugehörenden Hypothalamus stellt das wichtigste endokrine Organ des Menschen dar und ist in ihrer Funktion fast allen anderen endokrinen Drüsen übergeordnet. Somit ist es auch verständlich, daß krankhafte Veränderungen der Hypophyse insbesondere Tumoren aller Art zu schwerwiegenden Störungen führen müssen.

B. Die normale Hypophyse

I. Normale Anatomie und Topographie

Das kleine, beim Mann ca. 500 - 650 mg, bei der Frau ca. 600 - 800 mg schwere Organ zeigt in ihrer äußeren Gestalt eine erhebliche Formenvarianz, was unter anderem durch den unterschiedlich zueinander gelagerten und entwicklungsgeschichtlich aus strukturell völlig unterschiedlichen Teilen der Adeno- und Neurohypophyse bestehenden Vorder- und Hinterlappen bedingt ist. Die Lage der intrasellären Hypophyse in der Sella turcica bringt einerseits eine anatomisch festgelegte Raumbeschränkung, andererseits enge nachbarschaftliche Beziehungen zu wichtigen Organen (Gehirn und Gehirnnerven) mit sich. Lateral ist die Hypophyse durch den Sinus cavernosus begrenzt, welcher von der Arteria carotis interna durchzogen wird, was den Wert einer diagnostischen Angiographie bei Hypophysenadenomen erklärt. Vor und zum Teil unter der Sella turcica liegt die Keilbeinhöhle, durch welche sich der transsphenoidale Operationsweg anbietet. Die knöcherne Trennwand weist in ihrer Stärke individuell eine erhebliche Varianz auf, was auch vielleicht die unterschiedliche Einbeziehung des Sinus sphenoidalis bei großen sich über die Sella turcica ausdehnenden Hypophysenadenomen erklärt.

Aus Abb. 1 ist die Einteilung der Hypophyse nach ihrer Lokalisation und nach ihrer Histogenese ersichtlich.

II. Histologie

a) Adenohypophyse

Die normale Histologie läßt eine scharfe Trennung des Hypophysenvorderlappens (Adenohypophyse) und des Hinterlappens (Neurohypophyse) erkennen.

Abb. 1

Einteilung der Hypophyse		
Unterteilung nach der Lokalisation	Unterteilung nach der Histogenese	
1. Suprasellär (= Pars proximalis)	a) Adenohypophyse (= Drüsenteil)	b) Neurohypophyse (= Nerventeil)
2. Intraseilär (= Pars distalis)		
3. Extrasellär		
1. Suprasellär (Hypophysenstiel = stielartig verlängerte proximale Hypophyse)	Trichterlappen (= Pars infundibularis adenohypophyseos) (= Pars proximalis adenohypophyseos)	Infundibulum (= Pars proximalis neurohypophyseos)
2. Intraseilär	Vorderlappen (= Pars distalis adenohypophyseos) Zwischenzone (= Pars intermedia adenohypophyseos)	Hinterlappen (= Pars distalis neurohypophyseos)
3. Extrasellär	Rachendachhypophyse	

Nach W. SAEGER (1981)⁷¹ in Pathologie der endokrinen Organe

Der Hypophysenvorderlappen besteht aus alveolär angeordneten Parenchymzellnestern, die von einer Basalmembran eingeschleitet und etwas lockerem Fasergewebe mit reichlich Blutgefäßen umgeben sind.

Diese adenohypophysären Parenchymzellen trennt man in einer Modifikation der früher üblichen Einteilung in eosinophile, basophile und chromophobe Zellen nach ihrem färberischen Verhalten jetzt in drei Gruppen:

- a) azidophile Zellen
- b) mukoide Zellen, früher basophile Zellen
- c) chromophobe Zellen

Seit 1955 wurden von BURT (1954)¹¹, RUSSFIELD (1957)⁷⁰ u.a. amphophile Adenome nachgewiesen, die sich sowohl durch Säuren als auch durch Basen anfärben lassen.

b) Trichterlappen und Zwischenzone

Der sog. Trichterlappen zieht als dünner Zellbelag vom Hypophysenvorderlappen am Hypophysenstiel entlang zum Tuber cinereum und wird entwicklungsgeschichtlich zur Adenohypophyse gerechnet. Seine Zellen unterscheiden sich prinzipiell nicht von den Vorderlappenzellen (PURVES 1966)⁶⁸.

Ebenfalls zur Adenohypophyse muß die sog. Zwischenzone und die Rachendachhypophyse gerechnet werden. Im Gegensatz zu vielen Tierarten besitzt der Mensch keinen Hypophysenzwischenlappen, sondern nur eine sog. "Zwischenzone", die sich als ein nicht scharf abgrenzbares Areal zwischen Hypophysenvorder- und hinterlappen darstellt.

Die Rachendachhypophyse liegt median submukös im Rachendach. Histologisch zeigt sie wie die intraselläre Hypophyse eine ebenfalls mit dieser weitgehend identische alveoläre Anordnung der Parenchymzellen. Von ihr gehen die sog. Kranio-pharyngeome aus, welche aber in der vorliegenden Arbeit nicht erfaßt werden.

c) Neurohypophyse

Im Gegensatz zu der Adenohypophyse stellt die Neurohypophyse ontogenetisch einen Teil des Gehirns dar und ist mit ihren beiden Abschnitten, dem Hypophysenhinterlappen und dem Infundibulum nicht nur funktionell sondern auch anatomisch mit dem Hypothalamus verbunden. Der Hypophysenhinterlappen besteht aus spezifischen Gliazellen, den sog. Pituizyten und

Nervenfasern sowie Gefäßen, etwas Bindegewebe und z.T. endokrinen Drüsenzellen.

III. Endokrine Regulation

a) Hormone des HVL und HHL

Die endokrine Funktion und Regulation der Hypophyse bedarf wegen ihrer Wichtigkeit für den Gesamtablauf aller hormonellen Vorgänge im Körper einer kurzen aber eingehenden Würdigung.

Die Hormone der Adeno- und Neurohypophyse gehören unterschiedlichen Stoffgruppen an.

Das Wachstumshormon (STH oder HGH), das Prolaktin (PRL), das adrenokortikotrope Hormon (ACTH) und das melanotrope Hormon (MSH) aus dem Hypophysenvorderlappen stellen ebenso wie Oxytocin und Vasopressin des Hypophysenhinterlappens Polypeptide dar, während die hypophysären Gonadotropine und das thyreotrope Hormon (TSH) des Hypophysenvorderlappens wegen ihres Kohlehydratanteils von bis zu 20 % als Glucoproteidhormone bezeichnet werden.

Das STH oder HGH betrifft in erster Linie das Wachstum, wobei es als anaboles Hormon zu einer Verminderung der Stickstoffausscheidung und einem vermehrten Aminosäuretransport in die Zellen und deren Einbau in Eiweißmoleküle führt (DAWSON und BECK 1968)¹⁷. Der Antagonist des STH ist das Somatostatin und die Dopaminagonisten, welche u.a. die Sekretion von STH, TSH und ACTH hemmen.

Die Existenz des menschlichen Prolaktins ist inzwischen zweifelsfrei erwiesen. Immunologisch ähnelt es sehr dem Schafprolaktin (v. WERDER 1975)⁸². Die Wichtigkeit und Viel-

seitigkeit der Prolaktinwirkung ist in den letzten Jahren immer mehr erforscht worden.

Das adrenokortikotrope Hormon (ACTH) entfaltet seine Wirkung besonders an der Nebennierenrinde, wo es eine vermehrte Bildung von zyclischen Adenosin-Monophosphaten (AMP) induziert und so die Umwandlung von Cholesterin in Pregnenolon stimuliert.

Das lipotrope Hormon (LPH) wurde in der Adenohypophyse von Schafen, Rindern und Schweinen, schließlich auch beim Menschen isoliert (CHRETIEN 1974)¹². Es wirkt stimulierend auf die Adenylzyklase im Fettgewebe und entfaltet somit einen lipolytischen Effekt.

Das melanotrope Hormon (MSH) betrifft in seiner Wirkung den Pigmentgehalt der Haut und regt die Bildung und wohl auch die Abgabe von Melanin aus den Melanozyten an (WALKER 1967)⁸⁰.

Oxytocin ist ein Polypeptid aus acht Aminosäuren und führt, wie allgemein bekannt, zu Kontraktionen des graviden Uterus, wenn gleichzeitig ausreichend Oestrogene vorhanden sind.

Vasopressin ist wie Oxytocin ein Octapeptid. Es kommt bei den meisten Säugetieren als Lysin-Vasopressin, beim Menschen als Arginin-Vasopressin (LIGHT u. DU VIGNEAUD 1958),⁵⁹ (ACHER 1966)¹ vor. Beide Hormonvarianten wirken weitgehend gleichzeitig. Sie dienen der Regulation des Wasserhaushalts, indem sie die Resorption von Wasser aus dem distalen Tubulus und den Sammelrohren ermöglicht. Dieser Effekt führte zu der früheren Bezeichnung "Adiuretin". Das follikelstimulierende Hormon (FSH) wurde früher als Prolan A und heute als Follikelreifungshormon oder Gonadotropin I bezeichnet.

Das lutenisierende Hormon (LH), für welches viele Synonima

(Luteinisierungshormon, Gelbkörperreifungshormon, Prolan B, Gonadotropin II) und speziell für das männliche Geschlecht interstitielle Zellen stimulierendes Hormon (ICSH) gebräuchlich sind, spielt sowohl im Hormonhaushalt der Frau als auch des Mannes eine große Rolle.

Das dritte Glucoproteid der Adenohypophyse, das thyreotrope Hormon (TSH), zielt mit Ausnahme einer leichten auf den Gesamtorganismus ausgerichteten lipolytischen Aktivität besonders auf die Schilddrüse.

b) Regulation Hypothalamus - Hypophyse

Zwischen Hypothalamus und Adenohypophyse besteht neben der engen anatomischen Nachbarschaft durch eine direkte venöse Verbindung ein enger Kontakt, wobei sich das hypothalamische Kapillarnetz in das Venengeflecht des Infundibulums fortsetzt. Die wechselseitigen Beziehungen und Regulationen zwischen Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen werden durch Hormone aufrecht erhalten, welche in den hypothalamischen Kerngebieten gebildet, in den Nervenfaserverendigungen des Tractus tubero-hypophyseus freigesetzt und über das Portalvenensystem der Adenohypophyse zugeführt werden. Sie üben einen fördernden (releasing factor) oder einen hemmenden (inhibiting factor) Einfluß auf die Hypophysenzelle aus. Einige dieser Hormone sind bislang hypothetisch, andere wurden isoliert und strukturell aufgeklärt. Sicherlich stellt der Hypothalamus aber nicht die alleinige übergeordnete Schaltzentrale dar. Es muß vielmehr angenommen werden, daß dort die Neurohormone gebildet und sezerniert werden nach Steuerungsprinzipien, die von anderweitigen humoralen und nervalen Reizen beeinflusst sind. Das limbische System, der Thalamus, die Zirbeldrüse und auch die Großhirnrinde sind wahrscheinlich in diese Regulation mit einbezogen.

Die ausführliche Darstellung der hypothalamischen Regulation für die einzelnen Hormone würde im Rahmen dieser Arbeit zu weit führen und auch für das Verständnis der durch Hypophysentumoren verursachten Funktionsausfälle keine weiterreichenden Erkenntnisse bringen.

IV. Histophysiologie

Dagegen dürfte ein kurzer Überblick über das derzeitige Wissen der Histophysiologie einzelner Hypophysenzellen sehr interessant und wichtig sein. Bereits in den Anfängen der Histochemie der Hypophyse wurde versucht, mit der histochemischen Klassifikation eine Einteilung vorzunehmen. Da sich dies in vielen Fällen nicht realisieren ließ, wurden die hypophysären Parenchymzellen nach ihren Färbereigenschaften klassifiziert. Infolge unterschiedlicher Untersuchungsmethoden und unterschiedlicher Interpretation ergab sich eine Vielzahl differenter Klassifikationen, die kaum noch überschaubar war. In Tabelle 1 sind in Anlehnung an PURVES (1966)⁶⁸ und GIROD (1976)³⁷ die wichtigsten histochemischen Klassifikationen aufgeführt, die, obwohl sie teilweise nur noch historisch interessant sind, doch zur Zeit auch in neuerer Literatur gefunden werden. Erst dem internationalen Komitee für die Nomenklatur der Adenohypophyse (VAN OORDT 1965)⁶³ gelang es den Wirrwarr zu entflechten, indem es die einzelnen Zelltypen nach ihrem wahrscheinlichen Sekretionspunkt, dem jeweiligen Hormon, benannte.

Wie bereits eingangs erwähnt, führt die komplizierte, anatomische und histologische Struktur der Hypophyse mit ihren vielseitigen hormonellen Funktionen bei Erkrankungen zu schweren, tiefgreifenden Störungen. An erster Stelle stehen hier die Tumoren der Hypophyse.

Tabelle 1: Funktionelle und (frühere) histochemische Klassifikation der adenohipophysären Zelltypen

Autor(en)	Jahr	Färbemethode (vgl. Tabelle 4)	STH-Zelle	Pro-lactin-Zelle	ACTH-Zelle	MSH-Zelle	FSH-Zelle	LH-Zelle	TSH-Zelle	Chromophile Zellen
(Empfehlung des internationalen Komitees VAN ORD'T (1965)) ^a										
ROWEIS	1940	Kresazan	alpha	z.T. eta z.T. epsilon	zeta	zeta	delta	delta	?	gamma
EZRIN	1958	Kolloidales Eisen-PAS-Orange G	alpha	alpha	beta 1	?	delta	delta	beta 2	gamma
HERLANT	1960	Tetrachrom	alpha	zeta?	zeta?	?	beta	gamma	delta	
PURVES	1961	Alzianblau-PAS-Orange G	aurantiphil	erythro-phil	neutrophil	?	amphophil A ₁ B ₂	amphophil A ₁ B ₃	cyano-phil AF ₁ A ₁ B ₁	
JIRASEK	1961	Alzianblau-PAS-Orange G	A azidophil	z.T. Ag azidophil	Bt ₂ basophil	?	Bg ₁ basophil	Bg ₂ basophil	Ci	
PEARSE und VAN NOORDEN	1963	Alzianblau-PAS-Orange G	alpha azidophil	alpha azidophil	R mukoid	R mukoid	S ₁ mukoid	S ₁ mukoid	S ₂ mukoid	
COMEN	1966 1968	Aldehyd-thionin-PAS-Orange G und Alzianblau-PAS-Orange G	Typ I azidophil	Typ II azidophil	z.T. Typ III mukoid z.T. Typ VII	?	Typ VI basophil	Typ V basophil	Typ IV basophil	

^a Voraussetzung: Anwendung spezieller histochemischer oder immunhistologischer Verfahren

C. Tumoren der Hypophyse

I. Adenome

Unter den gutartigen Geschwülsten der Adenohypophyse sind die Adenome eingehend erforscht und beschrieben. Sie sind definiert als primär kompakte, ephitheliale Geschwülste, die zu einer lokalen Strukturzerstörung mit Bildung eines einheitlichen Zellverbandes in der Adenohypophyse führen. Ihre Klassifikation ist nach verschiedenen Prinzipien erfolgt, was zu einer kaum übersehbaren Vielfalt der Nomenklatur geführt hat. Zunächst werden als Grundlage Unterschiede in ihrem färberischen Verhalten und in der Granulierung herangezogen.

Tabelle 2: Einteilung der Hypophysenadenome nach dem färberischen Verhalten der Granula

Hauptformen	Unterformen	Synonyma	Charakteristika (lichtmikroskopisch)
chromophile Adenome (1,2)			mindestens 10 % deutlich granulierte Tumorzellen
	azidophile Adenome (2,5,6,7,9)	eosinophile Adenome (1,2,3,6-9) oxyphile Adenome (2) fuchsinophile Adenome (2)	Eosin-positive und Orange G-positive Granula
	mukoidzellige Adenome (8,10)	z.T. basophile Adenome (1-3,4,6-9) zyanophile Adenome (2)	PAS-positive Granula
chromophobe Adenome (1-10)			keine wesentliche Granu- lierung oder weniger als 10 % granulierte Tumorzellen
	Onkozytäre Adenome (10)		wolkige eosinophile Zyto- plasmazeichnung, große kubische Zellen

Nach W. SAEGER (1981)⁷¹ in Pathologie der endokrinen Organe

Auch der zelluläre Differenzierungsgrad und die Gewebestruktur dienen zur weiteren Klassifizierung. Neben einigen Sonderformen, wie z.B. die onkozytären oder "fetalen" Adenome unterscheidet man hoch- und niederdifferenzierte Adenome.

Nach Empfehlung der WHO-Tumorklassifikation ist heute noch folgende Einteilung gültig:

- a) Azidophile Adenome
- b) Mukoidzellige Adenome
- c) Chromophobe Adenome
- d) Onkozytäre Adenome

Ausgangspunkt dieser Adenome dürften die jeweiligen adeno-hypophysären Zelltypen sein, von denen mit wahrscheinlicher Ausnahme der gonadotropen Zellen alle in der Lage sind, Tumoren zu entwickeln. Die Pathogenese der Hypophysenadenome erscheint nach der Literatur zur Zeit noch nicht ganz erforscht und uneinheitlich. Neben einer Entwicklung aus lokalen, meist solitären Proliferationsherden kommen solitäre oder multiple Hyperplasien von Zellen ursächlich infrage, die bei ihrem weiteren Wachstum ein Stadium erreichen, in welchem eine Abgrenzung gegenüber den Mikroadenomen nicht mehr möglich ist. Die Komprimierung und Verdichtung des umgehenden Stromas durch Tumordruck führt zu einer dünnen Membran der sog. Pseudokapsel. Durch weitere Ausdehnung tritt der Tumor in Kontakt mit der dünnen Kapsel der Hypophyse, so daß dadurch eine bindegewebige Kapsel vorgetäuscht werden kann, welche tatsächlich bei Adenomen generell fehlt.

Mikroadenome können in allen Partien des Vorderlappens vorkommen. Sie wachsen zunächst innerhalb der Sella, können jedoch in seltenen Fällen auch extrasellär und suprasellär von adeno-hypophysärem Gewebe ausgehen (s. Abb. 1). Überraschenderweise sind Hypophysenvorderlappenadenome, wie Serienuntersuchungen an Sektionsmaterial zeigen, relativ häufige Tumoren.

Die Farbe der Adenome ist heilrosa wie die normale Adenohypophyse oder bei hohem Blutgehalt dunkelblaurot. Ihre Konsistenz ist weich und bröckelig, wodurch sie sich von dem festen Hypophysenvorderlappengewebe deutlich unterscheiden.

Bei ihrem Wachstum können die Grenzen zum Nachbargewebe mangels einer - wie bereits oben erwähnt - fehlenden, echten Kapsel unscharf sein. Es bilden sich Tumorzapfen, die in die restliche Adenohypophyse oder Umgebung der Sella turcica hineinragen und somit den Eindruck eines malignen Wachstums erwecken. Für diese Art von Hypophysenadenomen wurde der Begriff des "invasiven Adenoms" geschaffen (SAEGER 1981),⁷¹ da die früher manchmal gewählte Bezeichnung "malignes Adenom" einen Widerspruch in sich darstellt und somit nicht verwendet werden sollte.

Die Struktur der Hypophysenadenome ist uneinheitlich. Es kann der medulläre oder alveoläre Bautyp überwiegen. Pseudopapilläre Formen wurden beobachtet. Regressive Veränderungen, größere Erweichungen oder Einblutungen, auch Verkalkungen, kommen öfters vor.

II. Andere Tumoren der Hypophyse

Neben den Hypophysenadenomen gibt es noch andere, allerdings sehr selten auftretende, gutartige Hypophysentumoren, wie z.B. die Kraniopharyngeome, Epidermoide, Dermoide, Teratome u.a. Alle diese Geschwülste betreffen die Untersuchung der vorliegenden Arbeit nicht.

Auch die ebenfalls nur vereinzelt beschriebenen malignen Tumoren der Adeno- und Neurohypophyse sind nicht in der eigenen Analyse enthalten.

D. Klassifikation der Hypophysenadenome

Für die Beurteilung des Erfolges aller therapeutischen Maßnahmen, sei es Operation, Bestrahlung oder medikamentöse Therapie, erscheint eine systematische Klassifikation der Tumoren, auch zu Vergleichsuntersuchungen, unbedingt erforderlich. HARDY und VEZINA (1976)⁴⁵ haben je nach Ausdehnung der Geschwulst vier Grade (1-4) und vier Typen (A,B,C und D) unterschieden. WILSON (1979)⁸⁷ gab fünf Grade (1-5) und fünf Typen (A,B,C, D und E) an. Der jüngste Vorschlag einer Einteilung nach dem heute üblichen TNM-System stammt von SHELINE (1981).⁷⁸ In Abb. 2 wurde versucht die Stadieneinteilung der genannten Autoren zu verbinden, sodaß für die Klassifikation der Hypophysenadenome in vorliegender Arbeit die Gruppen T₁ - T₄ eingesetzt wurden. Für die Eingruppierung der einzelnen Adenome wurde der röntgenologische Sellabefund, das CT und der jeweilige Operationsbericht herangezogen. Die Typeneinteilung von ROTHBALLER (zit. Fischbach 1984)³³ wurde nicht gesondert berücksichtigt, da sie sich weitgehend mit der TNM-Klassifikation nach SHELINE (1981)⁷⁸ deckt.

Abb. 2: Stadieneinteilung der Hypophysentumoren

	Nach Hardy u. Vezina Grad Typ	Nach Wilson Grad Typ	Nach Glenn E. Sheline System TNM	
Unter 10 mm in normaler Sella	1	1	0	T 1
Einbruch in das Chiasma opt.				
Größer als 10 mm in ver- größerter Sella, intakter Boden	2	2	A	T 2
Erreicht den Grund des III. Ventrikels				
Überschreiten, aufgeraute oder destructive Sella	3	3	B	T 3
Ausgedehnte Destruktion der Sella	4	4	C	T 4
Ausdehnung über das Foramen Monroe				
Erfassung der temporalen oder frontalen Fossa cerebri				
Ausdehnung und Einbruch in den Sinus cavernosus			D	
Metastasierend über Liquor oder Blutbahn			E	
		5	E	M 1
				Nachweis von Metastasen

Keine od. minimale Sella-Veränderung
ohne supraselläre Ausd. Vertiefung
des Sella-Bodens im CT

Vergrößerung der Sella ohne Bodenauf-
rauhung, Verdünnung der Processus
styloidei und/oder geringe Ausdehnung
auf die Cisterna chiasmatica

Ausdehnung oder Einbruch in den Sinus
sphenoidalis und/oder auf den Boden
des III. Ventrikels

Ausgedehnte Zerstörung der
Sella turcica, Einbruch in den
Nasen-Rachenraum, Hypothala-
mus, Sinus cavernosus usw.

E. Eigenes Krankengut

In den 15 Jahren von 1970 mit 1984 wurden in der Radiologischen Universitätsklinik München 140 Patienten mit Hypophysenadenomen bestrahlt, von denen 134 retrospektiv verfolgt werden konnten. Von diesen 134 Patienten wurden wegen Inoperabilität (hohes Alter, schlechter Allgemeinzustand) 8 primär bestrahlt, der Rest wurde vor der Strahlentherapie ein- oder mehrere Male operiert.

I. Aufschlüsselung des Krankengutes

a) Tumorarten

Nach klinisch und endokrinologischen Gesichtspunkten handelt es sich um

- 2 Fälle von TSH-produzierenden Hypophysenadenomen = 1,5 % (1 weiblich, 1 männlich), keiner primär bestrahlt.
- 7 Fälle von ACTH-produzierenden Hypophysenadenomen (CUSHING) = 5 % (5 weiblich, 2 männlich), davon 0 primär bestrahlt.
Bei 5 Patienten war eine doppelseitige Adrenalektomie vorausgegangen, sodaß es sich um sog. Nelson-Tumoren handelt.
- 32 Fälle von prolaktinproduzierenden Hypophysenadenomen (Prolaktinomen) = 24 % (17 weiblich, 15 männlich), davon 1 primär vor O.P. bestrahlt.
- 33 Fälle von HGH-produzierenden Hypophysenadenomen (Akromegalien) = 24,5 % (20 weiblich, 13 männlich), davon 1 primär bestrahlt.
- 60 Fälle von inaktiven Hypophysenadenomen = 45 % (26 weiblich, 34 männlich), davon 6 primär bestrahlt.

b) Alters- und Geschlechtsaufteilung

Die Alters- und Geschlechtsaufteilung bei Auftreten der ersten Symptome ist aus Abb. 3 zu entnehmen. Der jüngste Patient war 12 Jahre, der älteste 80 Jahre alt.

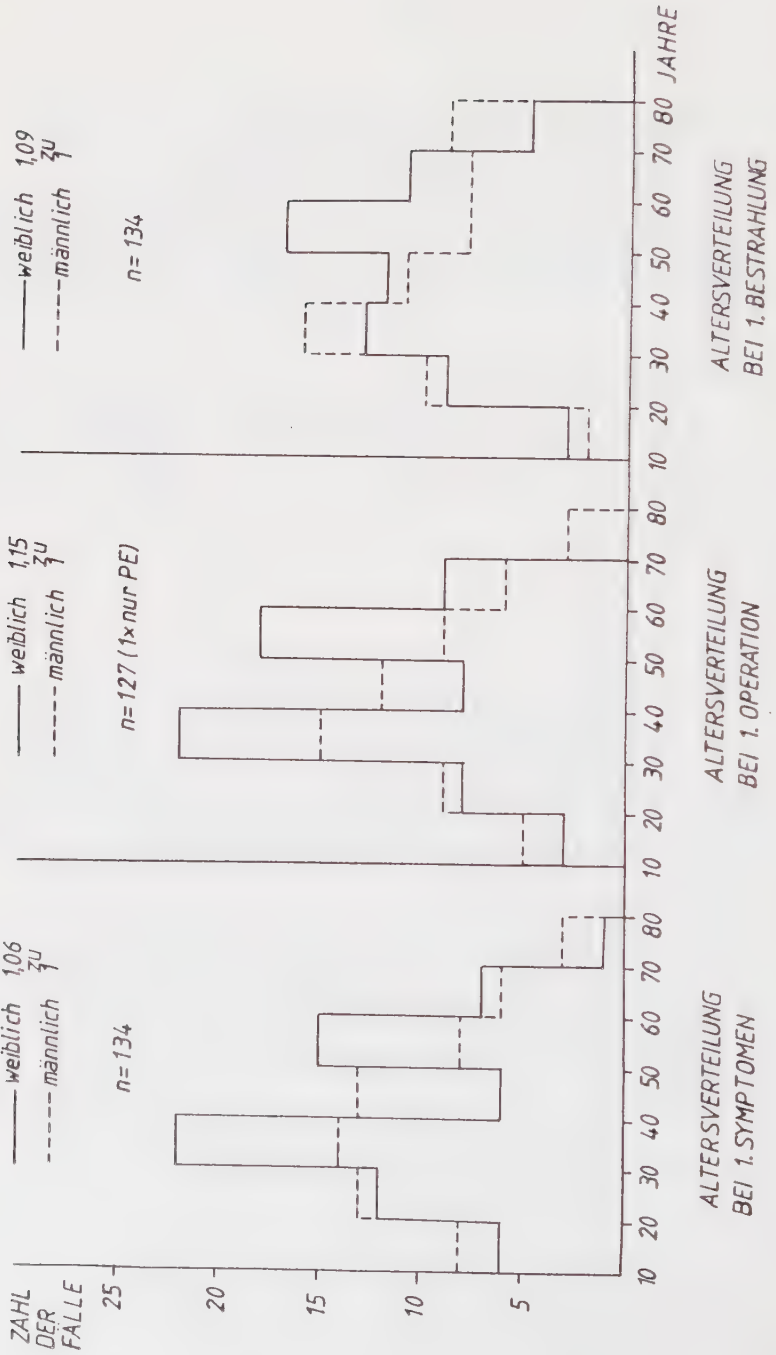
Allerdings ist in manchen Fällen der Krankheitsbeginn zeitlich schwer festzulegen, da sich viele Symptome nur sehr langsam entwickeln. Bei den Nelson-Tumoren wurde der Zeitpunkt der Adrenalectomie als Beginn der ersten Symptome gewählt.

Es zeigt sich bei den Frauen ein Häufigkeitsgipfel zwischen 30. und 40. sowie zwischen 50. und 60. Lebensjahr mit einem starken Einbruch zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr, während bei den Männern der Gipfel ebenfalls zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr liegt, anschließend jedoch ein kontinuierlicher Abfall eintritt.

c) Zeitintervalle

Die Zeitintervalle zwischen ersten Symptomen und erster Operation lagen durchschnittlich bei 3 Jahren 7 Monaten mit einer Schwankungsbreite von 1 Monat bis 21 Jahren. Von der ersten zur zweiten Operation vergingen durchschnittlich 3 Jahre 7 Monate, von der zweiten zur dritten Operation 2 Jahre und von der letzten Operation bis zur Strahlentherapie 1 Jahr 2 Monate.

Die Alters- und Geschlechtsverteilung bei der ersten Operation und bei Beginn der Strahlenbehandlung ist ebenfalls graphisch dargestellt (Abb. 3). Auch hier erkennt man bei den Frauen eine verminderte Häufigkeit zwischen dem 40. und 50. Lebensjahr.



d) Operationsstatistik

Die Tabelle 3 zeigt die Zahl der transssphenoidalen und transfrontalen Hypophysenoperationen vor und nach Radiotherapie bei den einzelnen Patienten. Ein Patient mit Prolaktinämie (Fall Nr. 29) ist viermal operiert worden, ein Patient mit Akromegalie (Fall Nr. 42) mußte eine vierte Operation nach der Strahlenbehandlung durchmachen. Insgesamt wurden aber nur neun Patienten nach der Bestrahlung nochmals operiert.

Vor der ersten Operation waren zwei Patienten mit Prolaktinomen schon auswärts bestrahlt worden, ein Patient mit einem inaktiven Hypophysenadenom (Fall Nr. 123) erhielt nach der ersten Operation schon eine Strahlenbehandlung unbekannter Dosis (Tab. 4)

Tabelle 3: Praeradiologische und postradiologische Operationen

		TSH		ACTH		PRL		HGH		Inakt.	
		T.S.	T.F.	T.S.	T.F.	T.S.	T.F.	T.S.	T.F.	T.S.	T.F.
praerad. p	1x	2		1		15 1xPE	17	29	3	30	24
	2x			2	1	6 1xPE	8	14	4	11 1xn. RT)	12
	3x					1	2		1	4 1xn. RT)	3 (2xn. RT)
	4x						1				
postrad. p	1x			1 (3.OP)		1 (2.OP)		2 (3.OP)	1 (4.OP)	1 (2.OP)	
	2x									1 (3.OP)	2 (3.OP)

Tabelle 4: Radiotherapie

	TSH	ACTH	PRL	HGH	Inakt.
Praeop. R.T.	-	-	2	-	1 (Fall Nr. 122 n.l.Op., Dosis ?)
Primäre R.T.	-	-	1 (Zust. n. PE)	1	6
Postop. R.T.	2	7	31	32	54

e) Klinische Symptome

Die klinischen Symptome der Hypophysenadenome sind aus der Tabelle 5 ersichtlich. Es wurden nur die wichtigsten und für die Tumorart spezifischen Krankheitszeichen dokumentiert, wobei anzumerken ist, daß viele Symptome und Beschwerden, wie z.B. Kopfschmerzen, Gewichtszunahme, Hypertrichose, Hautveränderungen, Cyclusstörungen u.a. auch bei gesunden Menschen beobachtet werden.

Das wichtigste und oft auch das erste Symptom bei den Hypophysentumoren sind Sehstörungen und Gesichtsfeldausfälle, welche sorgfältig aufgezeichnet und vermerkt sind. Allerdings bestehen auch dabei gewisse Schwierigkeiten, da z.B. einzelne Patienten als Folge eines Traumas nur noch ein Auge hatten, andere an Glaukom oder altersbedingten Sehstörungen litten (Tab. 6). Vor Beginn der Strahlentherapie hatten von den 134 Patienten insgesamt 113 (= 84,3 %) Augensymptome. Die für CUSHING-Syndrom, Prolaktinome und Akromegalie tumorspezifischen Krankheitszeichen wie Pigmentierungen, Galaktorrhoe, Akrenvergrößerung, Weichteilschwellung, Carpal-tunnelsyndrom u.a. werden gesondert aufgeführt.

Tabelle 5: Klinische Symptome

	TSH n= 2		ACTH n= 7		PRL n=32		HGH n=33		Inakt. n=60	
	w	m	w	m	w	m	w	m	w	m
Kopfschmerzen	1	1	3		14	14	15	10	21	18
Leistungsverm. (Adynamie-Müdigkeit)	1	1	3	2	10	9	6	1	10	23
Gewichtszunahme	-	-	2	2	8	2	3	1	1	1
Schweißneigung	-	1	-	-	-	-	12	8	-	-
Haarausfall	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Hypertrichose	-	-	1	-	-	-	2	1	-	-
Hautveränderungen (Akne, Pigm.)	-	-	3	2	-	1	2	-	-	-
Zyklusstörungen (Amenorrhoe, Oligomenorrhoe)	1	-	2	-	10	-	7	-	9	-
Galaktorrhoe	-	-	1	-	4	-	5	1	1	-
Potenz- u. Libidostörungen	-	1	-	1	3	12	1	2	1	14
Akrenvergrößerungen	1	-	-	-	-	-	20	13	-	-
Carpaltunnelsyn.	1	-	-	-	-	-	11	4	-	-
Weichteilschw.	-	-	-	-	-	-	9	4	-	-

w = weiblich
m = männlich

Tabelle 6: Augensymptome

		TSH n= 2			ACTH n= 7			PRL n=32			HGH n=33			Inakt. n=60	
		w	m	1	w	m	2	w	m	15	w	m	13	w	m
Visus- störungen	eins.			1	1	(1xA)		5	5		1	3		4	5
	doppels.	1			3	1		(1xA) 5	(1xA) 4		4	3		18	(8xA) 26
Chiasma- syndrom	eins.			1				(2xA) 4	4		4	1		1	4
	doppels.	1			1	1		10	(1xA) 9		6	5		23	(6xA) 28
N/III -	eins.				3 x N/III	1		1 x N/IV	2 x N/III		1 x N/III			3 x N/III	3 x N/III
N/IV Lähmungen					1 x N/IV				1 x N/IV					3 x N/IV	1 x N/IV
	doppels.	-			-			-			-			-	

A = Amaurose

w = weiblich

m = männlich

f) Tumorklassifikation

Aus Tab. 7 ist die retrospektive Klassifizierung der einzelnen Hypophysenadenome nach dem von SHELIN (1981)⁷⁸ angegebenen Schema ersichtlich, wenn vom Status vor der Strahlentherapie ausgegangen wird. Dabei zeigt sich, daß im eigenen Krankengut kein Patient der Tumorklasse 1 zugeordnet werden konnte. Nur 17 Patienten wurden in Tumorklasse 2 eingereiht, während sich der Rest auf die Tumorklassen 3 und 4 (alles bereits weit fortgeschrittene Adenome) verteilte.

g) Tumorsitz

Tab. 8 zeigt den Sitz und die Ausdehnung der Hypophysentumoren aufgeschlüsselt nach den einzelnen Adenomgruppen. Da sich im eigenen Krankengut - wie oben erwähnt - kein Fall der Tumorklasse 1 findet, wurde immer eine mehr oder weniger

Tabelle 7: Tumorklassifikation

	TSH n= 2 dav.	ACTH n= 7 dav.	PRL n=32 dav.	HGH n=33 dav.	Inakt. n=60 dav.
T ₂		1	3	9	4
T ₃		4	15	14	20
T ₄	2	2	14	10	36

Tabelle 8: Tumorsitz

	TSH n= 2 dav.	ACTH n= 7 dav.	PRL n=32 dav.	HGH n=33 dav.	Inakt. n=60 dav.
intrasellär	2	7	32	33	60
suprasellär	2	6	28	16	59
parasellär	-	5	22	16	38
retrosellär	-	-	6	1	15
temporal	-	-	1		3
sphenoidal	2	-	-	7	17

starke Ausdehnung des Tumors über die Sella turcica hinaus gefunden. Am häufigsten fand sich die supra- und paraselläre Ausdehnung. Mit ersterer waren auch meistens Augensymptome verbunden. Weniger häufig konnte ein Übergreifen des Tumors auf die retrosellären Bezirke und in die Keilbeinhöhle gefunden werden. Nur in 4 Fällen dehnte sich das weit fortgeschrittene Hypophysenadenom bis in den Temporallappen aus.

II. Diagnostisches Vorgehen

a) Anamnese

Die anamnestischen Angaben wurden den vorliegenden Einweisungsberichten, den Mitteilungen der Hausärzte und den Krankenblättern der Medizinischen Klinik Innenstadt, der Neurochirurgie und der Radiologie entnommen. Nur vereinzelt mußten bei auswärtigen Kliniken oder bei den Patienten selbst zusätzlich Rückfragen erfolgen. Besonderer Wert wurde auf die Erfassung und Dokumentierung der für die einzelnen Tumorarten spezifischen Symptome und auf die Zeichen der hypophysären Insuffizienz gelegt (Tab. 5).

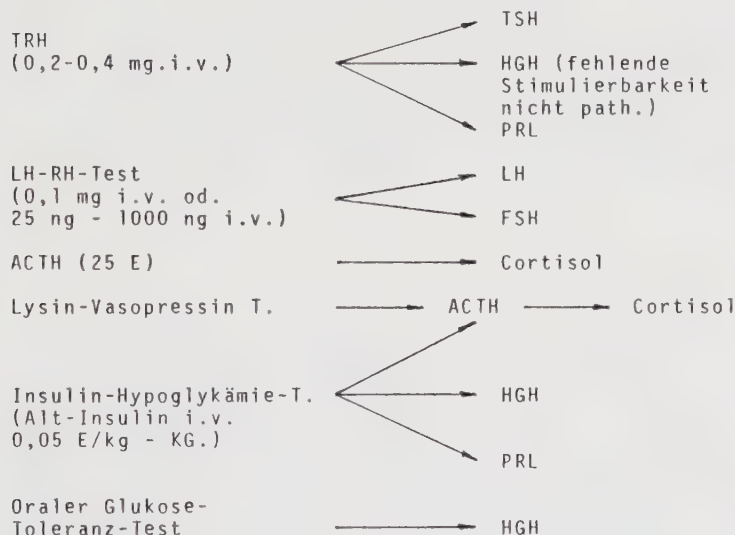
b) Endokrinologische Diagnostik

Die endokrinologischen Untersuchungen erfolgten fast ausschließlich in der Medizinischen Klinik Innenstadt. Nur bei akut auftretenden Chiasmasyndromen mußte vor dem dringend erforderlichen operativen Eingriff auf eine endokrinologische Abklärung verzichtet werden.

Neben den üblichen blutchemischen Untersuchungen, wie Blutbild, Blutzucker, Elektrolyte, Harnstoff, Kreatinin, Transaminasen und Fettstoffwechsel, wurden endokrinologisch das Prolaktin, die Gonadotropine, die peripheren Schilddrüsenhormone, das Cortison und das Wachstumshormon bestimmt und mit den in Abb. 4 wiedergegebenen Stimulationstests bzw. Suppressionstests kontrolliert, womit sich eine Aussage über eine bestehende partielle oder totale Hypophysenvorderlappen- und Nebennierenrindeninsuffizienz machen ließ. Soweit nicht klinisch ein eindeutiger Diabetes insipidus vorlag, wurde bei klinischem Verdacht die 24-Stunden-Urinmenge bestimmt und Serum- und Urinosmolarität miteinander verglichen.

Eine Zusammenstellung der Normalwerte sowie der Werte nach den Funktionstesten findet sich am Ende der Arbeit.

Abb. 4: Endokrinologische Tests zur Diagnostik der
HVL-Funktion
(Modifiziert nach Winkelmann (1984)⁸⁸)



c) Röntgendiagnostik

In allen Fällen stand zur Diagnostik eine Röntgenaufnahme der Sella turcica, teilweise mit Schichtaufnahmen zur Verfügung, welche wichtige Aufschlüsse über Sitz und Ausdehnung des Tumors erbringen konnten. Auch die Einbrüche in die Keilbeinhöhle konnten röntgenologisch erfaßt werden.

Eine umwälzende Verbesserung der Diagnostik trat mit dem Einsatz der Computertomographie etwa ab 1975 ein. In Verbindung mit einer gleichzeitigen Kontrastmittelgabe durch intrathekale Instillation von Metrizamid (FAHLBUSCH et al. 1976)²⁴ gelang es weitgehend präzise Aussagen über Sitz und Extension des Hypophysentumors zu machen und auch den weiteren Verlauf -sei es Rückbildung oder Progression- zu beur-

teilen. Die Carotisangiographie wurde vereinzelt durchgeführt, ebenso die nicht ganz ungefährliche Pneumozysto-encephalographie. Ebenso wie diese beiden invasiven Untersuchungsmethoden konnte auch das manchmal noch zusätzlich angefertigte Hirnszintigramm und ein Elektroencephalogramm die diagnostischen Erkenntnisse nicht grundlegend erweitern. Dagegen dürfte die neuerdings angewandte im eigenen Krankengut allerdings noch nicht zum Einsatz gekommene Kernspintomographie neue Perspektiven bei der Diagnostik der Hypophysenadenome eröffnen.

d) Ophthalmologische Diagnostik

Da in einem hohen Prozentsatz der Hypophysenadenome (84,3 %) Gesichtsfeldausfälle und Visusstörungen vorlagen, kam der Augendiagnostik eine ganz besondere Bedeutung zu. Die ophthalmologischen Untersuchungen konnten meistens konsiliarisch in der Universitätsaugenklinik München erfolgen. Wiederholt lagen aber auch Befunde niedergelassener Augenärzte vor. Aus diesem Grund differieren häufig die Angaben über Visus- und Gesichtsfeldeinschränkungen. Dazu kommen noch von den Patienten gemachte subjektive Angaben über das Sehvermögen, die manchmal im Widerspruch zu objektiven, fachärztlichen Befunden stehen.

e) Histologische Diagnostik

Die feingeweblichen Untersuchungen der Operationspräparate erfolgten in dem Institut für Neuropathologie der Universität München. Infolge Verfeinerung der Untersuchungstechnik durch lichtmikroskopische und histochemische Untersuchungen ist es gelungen die Hypophysenadenome weiter zu klassifizieren.

Mit der bisher üblichen Dreifärbe-Klassifikation gelang es nicht immer einen bestimmten Histologietyp einem spezifi-

schen klinischen Syndrom zuzuordnen. In der vorliegenden Arbeit werden die Befunde des Instituts für Neuropathologie München zugrunde gelegt, wobei chromophobe, basophile, eosinophile und amphophile Hypophysenadenome sowie Mischtypen unterschieden werden. Der Differenzierungsgrad und die sekretorische Aktivität sind in den meisten Befunden angegeben. Ebenso finden sich Hinweise auf gesteigerte Wachstumstendenz (n = 25). Maligne Entartungen finden sich nur sehr selten (n = 4). Dagegen werden regressive Veränderungen und Einblutungen sowie zystische Degenerationen öfters erwähnt. Bei dem gleichen Tumor können manchmal mehrere verschiedene Kriterien gleichzeitig vorliegen.

III. Therapeutisches Vorgehen

a) Operative Therapie (Methoden)

Die hirnchirurgischen Eingriffe wurden fast ausnahmslos in der Neurochirurgischen Klinik der Universität München durchgeführt, so daß Einsicht in die Operationsprotokolle genommen werden konnte. Damit waren auch präzise Aussagen über die Art des Eingriffs (transsphenoidal oder transfrontal) sowie Lokalisation und Größe des Tumors möglich. Das optimale Vorgehen wurde jeweils vom Operateur aufgrund der vorliegenden diagnostischen Befunde festgelegt, wobei in manchen Fällen beide Operationsverfahren zur Anwendung kamen. Aus den Operationsberichten konnten auch entsprechende Hinweise auf invasives Wachstum und auch auf die Radikalität der Tumorentfernung entnommen werden.

Die Mikrochirurgie wurde mit ihrer laufenden Weiterentwicklung routinemäßig eingesetzt. Stereotaktische Operationsverfahren wie die Hochfrequenzkoagulation oder die sogenannte "blinde" Kryophypophysektomie wurden im eigenen Krankengut nicht verwendet, während die zusätzliche Kryotherapie bei den transsphenoidalen Operationen oder in den letzten Jahren

die zusätzliche Laserkoagulation in entsprechenden Fällen mit der Operation kombiniert wurden.

b) Indikationen für die Strahlentherapie:

In Tab. 9 sind die Indikationen für die Radiotherapie erfaßt. Häufig sind für ein und denselben Fall mehrere Anzeigstellungen in den Krankenblättern vermerkt.

c) Strahlentherapie (Methoden)

Die Hypophysenbestrahlung wurde ausschließlich in der Radiologischen Universitätsklinik München durchgeführt. Zur Anwendung kamen vorwiegend ultraharte Röntgenstrahlen (Beta-tron) mit 18 MeV Grenzenergie. Vereinzelt wurde auch Cobalt 60-Gammastrahlung verwendet.

Auf Grund des Operationsberichtes konnten Zeichnungen über die Tumortopik angefertigt werden. Häufig wurde vom Operateur eine Skizze für den Strahlentherapeuten mitgegeben. Seit 1975 konnten die CT-Bilder bei der Planung berücksichtigt werden.

Abb. 5 zeigt die CT-Bilder eines großen Rezidivtumors mit supra- und parasellären Tumoranteilen als Beispiel.

Bei einem postoperativen Resttumor wurde die praeoperative Ausdehnung in den Bestrahlungsplan miteinbezogen. Mit wenigen Ausnahmen wurde mit opponierenden Gegenfeldern bestrahlt.

Die Hautfeldgröße schwankte von 3 x 4 cm bis 7,2 x 7,2 cm und lag am häufigsten bei 4,6 x 6,2 cm. Der Focus-Hautabstand betrug im allgemeinen 60 cm. Die Felder wurden ausnahmslos mit dem Therapie-Simulator eingestellt.

Abb. 6 zeigt eine entsprechende Lokisationsaufnahme bei einem ausgedehnten Rezidivtumor mit suprasellärer Ausdehnung.

Tabelle 9: Indikationen für die Strahlentherapie

Tumorart	Inoperabilität	Sicher unvollständige Tumorentfernung od. invasives Wachstum	fragl.unvollständige Tumorentfernung	Rezidiv	Persistierende hormonelle Aktivität	Histologisch gesteigerte Wachstumstendenz	Histologisch Malignität
TSH-prod. Adenome n= 2	0	2			1	1	
ACTH-prod. Adenome bzw. Nelson- Tu. (CUSHING) n= 7	0	4		4	2	1	
PRL-prod. Adenome (Prolaktinome) n=32	1	20	4	9	19	11	1
HGH-prod. Adenome (Akromegalie) n=33	1	10	6	10	33	6	
Hormonell inakt. Hypophysenadenome n=60	6	37	9	17	0	6	3

P.S. Bei ein und demselben Fall können mehrere Indikationen gleichzeitig vorgelegen haben

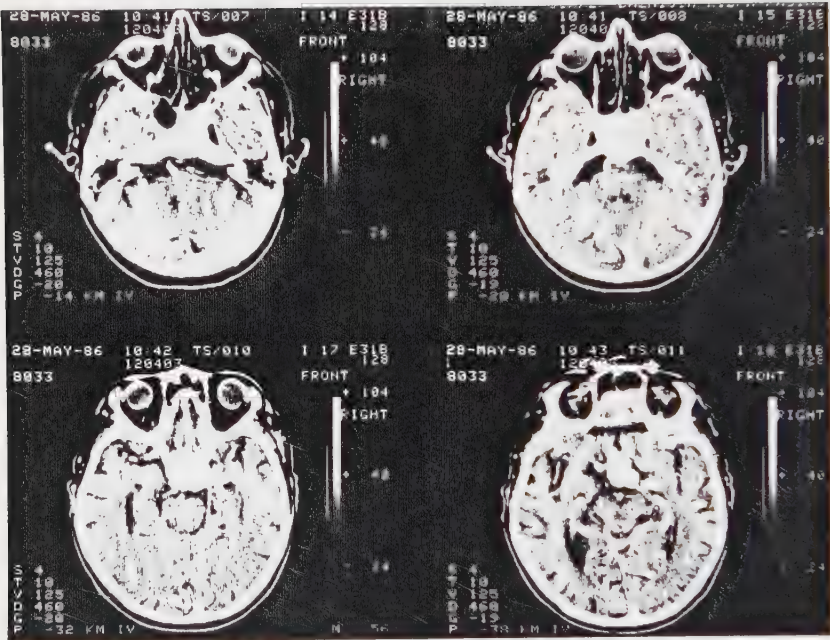


Abbildung 5: CT-Schnitte eines Hypophysenadenomrezidivs mit supra-, para- und retrosellären Anteilen.



Abbildung 6: Therapiesimulatoraufnahme der lateralen Felder bei der Bestrahlung eines ausgedehnten Hypophysenadenoms mit dem Betatron (18 MeV-Photonen)

In der Regel wurde eine Gesamtdosis von 50 Gray gegeben, die mit einer Fraktionierung von 5 x 2 Gy pro Woche verabreicht wurde. Soweit in Einzelfällen höhere oder niedrigere Dosen zur Anwendung kamen, ist dies im speziellen Teil der Arbeit bei dem jeweiligen Fall vermerkt. Abdeckungen wurden nicht verwendet.

Die von vielen Radiologen empfohlene Pendel- oder Rotationsbestrahlung wurde nur ausnahmsweise angewendet. Den unterschiedlichen Verlauf der Isodosenkurven bei Rotationsbestrahlung und bei seitlichen Strahlenfeldern gibt die schematische Zeichnung (Abb. 7) wider, welche dem "Textbook of Radiotherapy" von FLETCHER (1975)³⁴ entnommen wurde.

Die integrale Strahlenbelastung ist bei der Rotationstechnik teilweise höher als bei der Stehfeldtechnik. Die Rotations-technik ist aber besonders wegen des raschen Dosisabfalls bei der Bestrahlung von Makroadenomen mit para- und suprasellären Anteilen kritisch.

Bei der Gegenfeldtechnik ist dagegen eine Erfassung der extrasellären Tumoranteile sicher möglich.

Bei der Verwendung ultraharter Photonen von 18 MeV Grenzenergie (Betatron) gibt es nur eine ganz geringfügige Dosisüberhöhung im Bereich des Temporallappens.

Abb. 8 zeigt eine Isodosendarstellung für die Gegenfeldbestrahlung am Betatron.

Die 97 % - Isodose umschließt das Zielvolumen. Bei Dosierung auf Mitte beträgt die Dosisüberhöhung im Temporallappenbereich nur wenige Prozent.

d) Medikamentöse Therapie

Seit Entwicklung der Dopamin-Agonisten etwa um 1972/73 hat die medikamentöse Behandlung von hormonaktiven Hypophysenadenomen in erster Linie bei den Prolaktinomen, später dann auch bei den HGH-produzierenden Tumoren eine ständig zuneh-

mende Anwendung gefunden. Auch im eigenen Krankengut wurde fast bei allen Prolaktinomen und bei den meisten Akromegalien versuchsweise auch bei Begleitprolaktinämien hauptsächlich Bromocriptin (Pravidel) in manchen Fällen auch Lisurid (Dopergin) verabreicht. Die hypophysäre Insuffizienz wurde in jedem einzelnen Fall entsprechend der endokrinologischen Befunde medikamentös hormonell substituiert. Die häufig besonders bei den Akromegalien auftretende Kohlehydratintoleranz bzw. ein manifester Diabetes fanden die übliche Behandlung.

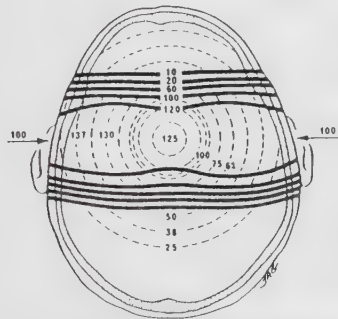


FIG. 4-8. Irradiation of pituitary tumor—superimposed isodose curves in direct lateral opposing fields, compared with concentric curves in rotational technique

Abbildung 7: Nach FLETCHER GILBERT H. (1975)³⁴ in Textbook of Radiotherapy

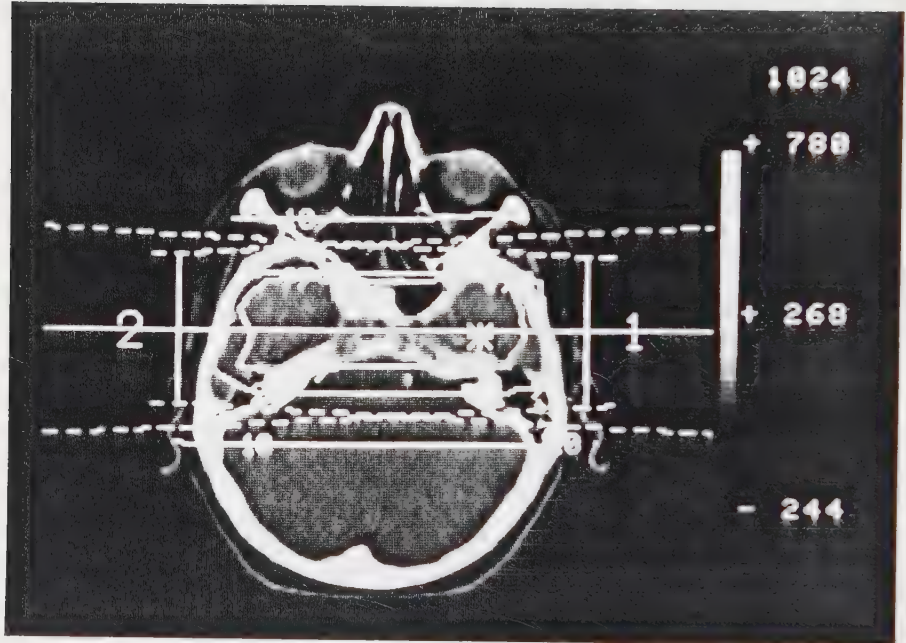


Abbildung 8: Isodosendarstellung bei der Bestrahlung eines Hypophysenadenoms mit opponierenden, lateralen Gegenfeldern am Betatron (FHA: 60 cm; Feldgröße: 6 x 6 cm; ultraharte Photonen mit 18 MeV Grenzenergie.)
Dargestellt sind die 10, 90 und 97 %-Isodose.

IV. Ergebnisse - Allgemeiner Teil

a) Statistische Auswertung:

Das Patientengut wurde unter Erfassung von jeweils 37 Daten, die neben den üblichen Personalien Angaben über die Tumorart, klinische Symptome, Histologie, Indikationsstellung für Strahlentherapie sowie therapeutische Maßnahmen usw. umfaßten, in einen Personal-Computer eingegeben und ausgewertet. Der Stichtag der Auswertung ist der 31.12.85. Von den 140 bestrahlten Patienten mußten 6 wegen fehlender Angaben (z.T. verschollen) ausgeschieden werden.

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden nach der Methode von KAPLAN und MEIER (1958)⁵² berechnet.

Einerseits wurden die rohen Überlebenswahrscheinlichkeiten (R) andererseits progressionsfreie für andere Todesursachen korrigierte Überlebenswahrscheinlichkeiten (N) bestimmt. Dabei wurden die Zeitspannen bis zum Eintreten einer Tumordprogression oder Tod am Tumor als echte progressionsfreie Überlebenszeiten gewertet, während progressionsfrei aus anderer Ursache verstorbene Patienten zum Zeitpunkt des Todes zensiert wurden.

Die progressionsfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten lassen die beste Beurteilung über den Erfolg der Therapie zu und wurden beim Vergleich der Ergebnisse in Teilgruppen ausschließlich verwendet.

Die Progression wurde allerdings nur nach klinischen Symptomen, Röntgenbildern, CT-Verlaufsuntersuchungen und Augensymptomen beurteilt, während das Verhalten der Hormonspiegel dabei nicht bewertet wurde. Der Einfluß der Strahlentherapie auf die Hormonspiegel wird später im speziellen Teil der Arbeit ausführlich dargestellt.

b) Überlebensraten im Gesamtkrankengut

In Abb. 9 ist die Überlebenswahrscheinlichkeit aller 134 Patienten dargestellt, wobei den rohen Überlebensraten (R), welche die Progression nicht berücksichtigen, der Überlebenswahrscheinlichkeit unter Berücksichtigung der Progression (N) gegenübergestellt werden.

In Abb. 10 ist die Überlebenswahrscheinlichkeit nach Geschlechtern aufgeschlüsselt, wobei sich kein signifikanter Unterschied ergibt.

In Tab. 10 und Tab. 11 sind die prozentualen Überlebensraten des Gesamtkrankengutes nach Roh-Überlebensrate und progressionsfreier korrigierter Überlebensrate mit Angabe der statistischen Signifikanz und der "number at risk" dargestellt.

Insgesamt traten bis zum Stichtag 26 Todesfälle auf. Von 134 Patienten sind 11 sicher am Tumor verstorben. Die Todesfälle aus anderen Ursachen oder mit nur fraglichem Tumorrezidiv sind im speziellen Teil der Arbeit detailliert widergegeben. Allerdings mußte bei fehlenden Autopsiebefunden die Todesursache manchmal unklar oder fraglich bleiben.

Über die Augensymptome nach Operation, vor und nach Strahlentherapie gibt Tab. 16 Aufschluß. Danach hatten sich nach der Operation insgesamt

verbessert:	46 Fälle
verschlechtert:	22 Fälle
unverändert blieben:	37 Fälle.

Nach der Strahlentherapie haben sich
15 Fälle verbessert
80 blieben unverändert und
18 haben sich verschlechtert.

Diese 18 Verschlechterungen werden später genau analysiert, wobei nur 4 Fälle gefunden werden konnten in denen mangels einer anderen Erklärung eine Strahlenschädigung möglich wäre.

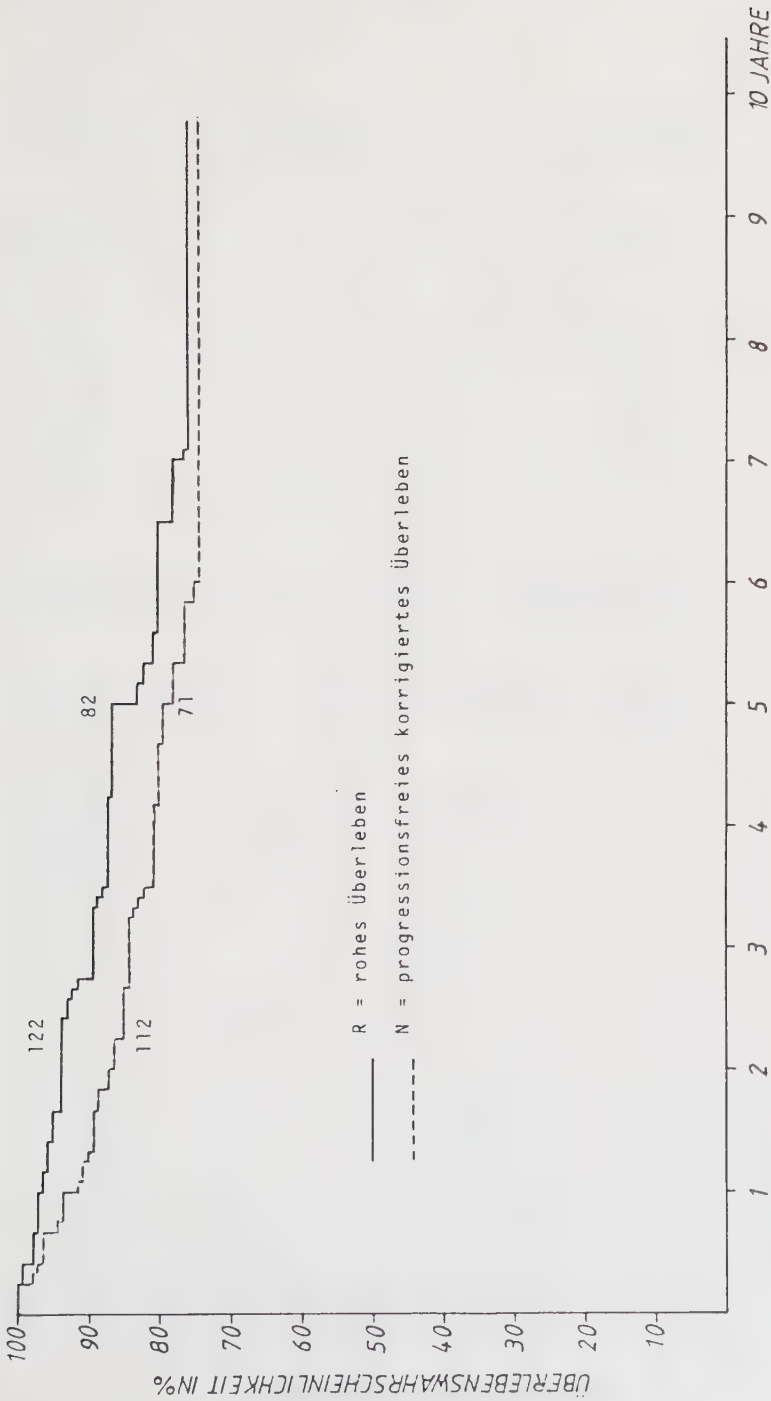


Abb. 9: Überlebenswahrscheinlichkeiten des Gesamtkrankengutes (n = 134)



Abb. 10: Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten aufgeschlüsselt nach dem Geschlecht

Tabelle 10: Roh-Überlebensraten im Gesamtpatientengut
(n = 134) (n = Number at risk)

Zeitpunkt nach Therapiebeginn	Überlebenswahrscheinlichkeit in % nach KAPLAN und MEIER (R)
12 Mon.	97,0 % s = 1,5 % (n = 131)
24 Mon.	94,4 % s = 2,1 % (n = 122)
36 Mon.	89,5 % s = 2,7 % (n = 109)
48 Mon.	86,9 % s = 3,1 % (n = 97)
60 Mon.	83,4 % s = 3,5 % (n = 82)
96 Mon.	74,6 % s = 5,2 % (n = 26)

Tabelle 11: Progressionsfreies korrigiertes Überleben im Gesamt-Patientengut (n = Number at risk).

Zeitpunkt nach Therapiebeginn	Überlebenswahrscheinlichkeit in % nach KAPLAN und MEIER (N)
12 Mon.	91,8 % s = 1,80 % (n = 125)
24 Mon.	86,5 % s = 2,60 % (n = 112)
36 Mon.	94,3 % s = 2,95 % (n = 101)
48 Mon.	80,7 % s = 3,45 % (n = 87)
60 Mon.	78,3 % s = 3,80 % (n = 71)
96 Mon.	74,3 % s = 4,60 % (n = 22)

c) Überleben in Abhängigkeit vom Tumorstadium

Die Überlebenswahrscheinlichkeiten getrennt nach dem Tumorstadium sind in Abb. 11 dargestellt und in Tab. 12 numerisch aufgeführt. Wie zu erwarten, schneiden die Fälle des Stadiums 2 am besten, diejenigen des Stadiums 4 am schlechtesten ab. Die Prognose ist von der Größe des Tumors deutlich abhängig. Wenn in Tab. 12 nicht alle Werte angegeben wurden, waren die Fallzahlen zu gering.



Abb. 11: Progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeit in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei Klassifikation nach SHELIN

Tabelle 12: Progressionsfreie korrigierte Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patienten in Abhängigkeit vom Tumorstadium bei Klassifikation nach SHEL INE

Zeitpunkt nach Therapiebeginn	Überlebenswahrscheinlichkeit nach KAPLAN und MEIER			
	T ₂	T ₃	T ₄	
12 Mon.	94,1 % s = 5,7 % (n=17)	96,2 % s = 2,6 % (n=52)	87,5 % s = 3,4 % (n=57)	
24 Mon.		92,0 % s = 3,9 % (n=47)	79,5 % s = 5,0 % (n=49)	
36 Mon.				
48 Mon.				
60 Mon.	(n=12)	80,3 % s = 6,6 % (n=30)	70,8 % s = 6,7 % (n=30)	
96 Mon.	(n= 4)	(n=11)	63,0 % s = 8,5 % (n=12)	

d) Überlebensraten bei postoperativ und beim Rezidiv bestrahlten Patienten (Indikation)

Entgegen der differenzierten Aufstellung in Tab. 9, die für manchen Fall oft mehrere Indikationsstellungen aufzeigt, wurde vereinfacht zwischen postoperativ bestrahlten und Rezidiv-Patienten unterschieden. Alle innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Operation bestrahlten Patienten wurden der ersten Gruppe zugeordnet, während die übrigen Patienten in die andere Gruppe eingereiht wurden. Weitere unterschiedliche Indikationsstellungen konnten wegen der geringen Fallzahl graphisch nicht dargestellt werden.

Wie Abb. 12 erkennen läßt, hat die postoperativ bestrahlte Gruppe eine bessere Prognose als die erst beim Rezidiv bestrahlte Gruppe. Dies ist auch einleuchtend, da sich in der ersten Gruppe auch Patienten mit persistierender Hormonaktivität oder nur fraglich inkomplett entferntem Tumor mit geringem Restgewebe befinden, während bei den Rezidivpatienten immer deutliche Tumoranteile vorlagen. Insofern zeigt sich die gleiche Abhängigkeit der Prognose von der vorhandenen Tumormasse, die auch bei der Aufgliederung nach dem T-Stadium erkennbar ist. Die tabellarische Aufstellung des Gesamtpatientengutes aufgeschlüsselt nach den beiden genannten Indikationsstellungen und dem Zeitpunkt des Therapiebeginns findet sich in Tab. 13, wobei auch hier das bessere Abschneiden der postoperativ bestrahlten Patienten deutlich zum Ausdruck kommt.

Fälle mit histologisch nachgewiesener gesteigerter Wachstumstendenz (insgesamt 25) oder Malignität (4 Fälle) finden sich entsprechend dem zutreffenden Kriterium in einer der beiden graphisch erfaßten Gruppen.



Abb. 12: Progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten bei postoperativ und erst beim Rezidiv bestrahlten Patienten

Tabelle 13: Progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten bei postoperativ (auch mehrfache Voroperationen) und rezidivbestrahlten Patienten (ohne erneute Op.) (n = Number at risk)

Zeitpunkt nach Therapiebeginn	Überlebenswahrscheinlichkeit nach KAPLAN und MEIER	
	Postop. beh. Pat.	Rezidiv-Patienten
12 Mon.	94,2 % s = 2,3 % (n=82)	84,2 % s = 5,8 % (n=33)
24 Mon.	88,3 % s = 3,3 % (n=75)	80,5 % s = 6,6 % (n=30)
60 Mon.	82,9 % s = 4,3 % (n=52)	63,4 % s = 11,0 % (n=13)
96 Mon.	79,2 % s = 5,1 % (n=18)	58,9 % s = 12,6 % (n= 5)

Da die 8 primär bestrahlten Patienten in diesen beiden Gruppen nicht mit erfaßt sind, soll deren Krankheitsverlauf hier kurz kasuistisch geschildert werden.

Bei Fall Nr. 33 handelt es sich um ein PRL-aktives Hypophysenadenom bei einem 33-jährigen Mann des Stadiums T₄ mit einer Tumorgroße von 4 x 5,5 cm supra-parasellär links, welches zu einer Blockade des Foramen Monroi führte und deshalb eine Ventiloperation notwendig machte, wobei eine PE durchgeführt werden konnte. Histologisch fand sich ein chromophobes, polymorphzelliges H. A. mit deutlich verstärkter Wachstumstendenz. Durch die Größe des Tumors wurde eine Amaurose rechts und eine schwere Myopie links mit Chiasmasyndrom hervorgerufen. 103 Monate nach der RT hatte sich der Tumor deutlich verkleinert, die ursprünglich extrem hohen PRL-Werte von ca. 52 700 µE/ml unter Fortsetzung der laufenden Bromocriptinbehandlung waren normalisiert. Für das Vorliegen eines Rezidivs fand sich kein Anhaltspunkt. Die Augensymptome waren praktisch unverändert mit einer minimalen Besserung der Myopie links.

Unter den Pat. mit florider Akromegalie findet sich ein 46-jähriger Mann (Fall Nr. 70), der wegen schwerer respiratorischer Insuffizienz, einer Linksherzschädigung bei ausgeprägter Adipositas und manifestem Diabetes mellitus inoperabel war und einer Strahlentherapie unterzogen wurde. Es handelte sich nach den Sella- und CT-Aufnahmen um das Stadium T_2 mit einem HGH-Spiegel von 31 ng/ml. Wahrscheinlich durch den Diabetes bedingt fand sich ein Glaukom beiderseits ohne Anhalt für Gesichtsfeldausfälle. Ein Jahr nach der Bestrahlung hatte sich das HGH normalisiert. Nach etwa 5 Jahren erfolgten keine weiteren HGH-Bestimmungen mehr. 80 Monate nach RT lebt der Pat. unter hormoneller Substitution in mäßigem Zustand ohne Anhaltspunkt für ein Rezidiv.

Bei den hormonell inaktiven H. A. wurden 6 Fälle primär bestrahlt.

Die 74-jährige Patientin (Fall Nr. 85) sollte wegen eines H. A. des Stadiums 3 mit doppelseitigem Chiasmasyndrom und erheblicher Sehverschlechterung links transssphenoidal operiert werden, wobei es bereits bei Einleitung der Narkose zum Herzstillstand kam, der durch Reanimation behoben werden konnte. Es erfolgte eine Strahlenbehandlung mit ultraharten Röntgenstrahlen in einer Dosis von 15 Gy und einer Cobalt-60-Gamma-Bestrahlung mit 36 Gy. 5 Jahre nach der RT ist die Patientin im Alter von 79 Jahren verstorben, soweit noch feststellbar, nicht am Tumor.

Bei Fall Nr. 103 handelt es sich um einen 80-jährigen inoperablen Pat. mit einem 6 x 5 cm großem H. A. des Stadiums T_4 bei Amaurose und Abduzenslähmung rechts und schwerer Sehverminderung links. 66 Monate nach der Therapie lebt der nun 85-jährige Mann ohne Anhaltspunkt für ein Rezidiv und ohne Hypophysenvorderlappeninsuffizienz. Eine CT-Kontrolle ergab eine weitgehende Rückbildung des Tumors. Die Augensymptome blieben unverändert.

Ein 33-jähriger Mann (Fall Nr. 113) mußte wegen eines kleimandarinengroßen H. A. mit supra- und retrosellärer Ausdehnung und weitgehender Verdrängung bzw. Ausfüllung des III. Ventrikels einer Strahlenbehandlung unterzogen werden. Bereits vor der Therapie litt der Pat. an einem Diabetes insipidus mit totaler Hypophysenvorderlappen- und Hypophysenhinterlappeninsuffizienz sowie einem Parazentralskotom links, doppelseitigem Chiasmasyndrom und Visusschwäche. Am Stichtag der Untersuchung 11 Jahre 3 Monate nach RT geht es dem Pat. gut. Im CT finden sich nur fragliche Tumorreste im Sellabereich mit zystischer Degeneration.

Fall Nr. 128 mußte wegen inaktiven H. A. des Stadiums T₃ nach frischem Vorderwandinfarkt primär bestrahlt werden. Bei der Bestrahlung im Alter von 70 Jahren fand sich bereits ein doppelseitiges Chiasmasyndrom mit Sehverminderung auf ca. 50%, sowie eine Begleit-Prolaktinämie und eine pathologische Glukosetoleranz. 5 Jahre nach der Bestrahlung lebt der Pat. ohne Nachweis eines Rezidivs. Die PRL-Werte haben sich normalisiert. Eine partielle Hypophysenvorderlappeninsuffizienz wird substituiert.

Bei Fall Nr. 130 handelte es sich um einen Mann, der 1966 erstmals im Alter von 51 Jahren wegen eines angiographisch sich erheblich suprasellär ausdehnenden inaktiven H. A. des Stadiums T₃ auswärts einer Bestrahlung mit 3575 rad unterzogen wurde. 1 Jahr später erhielt der Pat. erneut mit einer Pendelbestrahlung - ebenfalls auswärts - zusätzlich 3795 rad. Wegen Verschlechterung der Sehstörungen mit doppelseitigem Chiasmasyndrom mußte 1977 also etwa 10 Jahre später eine erneute Strahlenbehandlung in der Radiologischen Universitätsklinik München mit 3000 rad durchgeführt werden, nachdem ein Jahr zuvor eine angeblich nicht tumorbedingte Stenose der Carotis interna rechts operiert werden mußte. Etwa 2 Jahre nach der letzten Bestrahlung verstarb der Patient an einem durch Autopsie festgestellten Myocardinfarkt bei

hochgradiger Arteriosklerose der Hirnbasisarterien. Im Bereich der Sella fand sich ein runder 2,3 cm grosser Knoten, der den Boden des III. Ventrikels nach kranial verdrängte. Histologisch handelte es sich um ein basophiles Adenomgewebe, welches von größeren Zysten durchsetzt war.

Der letzte Fall der primär bestrahlten inaktiven H. A. (Fall Nr. 132) konnte wegen des Alters (81 Jahre) sowie der Größe des im CT an der Schädelbasis gefundenen 4 x 4 cm großen bis zum III. Ventrikel reichenden Tumors (T_4) nicht operiert werden. Das doppelseitige Chiasmasyndrom und die Sehstörungen hatten sich nach der RT zunächst so gebessert, daß das rechte Auge unauffällig war, 2 Jahre später trat eine erneute Seh- und Hörverschlechterung auf. 3 Jahre nach der Bestrahlung verstarb der Patient klinisch an Koronarinsuffizienz.

e) Überlebensraten in Abhängigkeit von der Histologie

Wie bereits oben erwähnt, zeigen die ausführlichen histologischen Befunde beim gleichen Fall häufig mehrere verschiedene Kriterien. Bei den primär bestrahlten Patienten liegt mit einer Ausnahme (Fall N=33), wo eine PE durchgeführt wurde, keine Histologie vor (Tab. 14).

Bei der Computerauswertung wurde für jeden Fall nur das wichtigste histologische Merkmal erfaßt und eingegeben, wodurch sich

- 27 chromophobe
- 20 eosinophile
- 5 basophile
- 15 amphophile
- 46 Mischtypen ergaben.

Tabelle 14: Histologischer Befund

	TSH n= 2 dav.	ACTH n= 7 dav.	PRL n=32 dav.	HGH n=33 dav.	Inakt. n=60 dav.
keine H.	-	-	-	1	6
chromophob	1	3	8	2	25
eosinophil	-	1	3	16	5
basophil	-	2	-	3	1
amphophil	-	1	9	11	12
Mischtyp	1	-	17	14	20
nicht oder wenig diff.	2	3	1	5	3
hoch diff.	-	1	-	-	1
gesteigerte Wachstumstend.	1	1	11	6	6
maligne	-	-	1	-	3
fetale H. A. onkozytär	1	1	1	11	1
sekret. akt.	1	1	1	11	1
regressive Veränderungen	1	1	3	6	12

Bei den oben genannten Kriterien können in ein und demselben Fall mehrere gleichzeitig vorliegen.

Unter den restlichen 21 X-Typen finden sich datenmäßig alle Fälle ohne histologischen Befund, alle histologisch nicht sicher definierbaren Befunde, maligne Veränderungen, sog. fetale H. A. usw. Die basophilen H. A. sind wegen der geringen Fallzahl und der dadurch fehlenden Aussagekraft kurvenmäßig nicht widergegeben.

Wie in Abb. 13 dargestellt, finden sich nur geringe Unterschiede. Die X-Typen haben die schlechteste Prognose, was durchaus verständlich ist, da hier - wie oben erwähnt - auch die malignen Geschwülste, histologisch nicht sicher definierbaren Befunde fetale H. A. und alle primär bestrahlten Patienten ohne histologischen Befund eingereiht wurden.

f) Überlebensrate in Abhängigkeit von der hormonellen Aktivität

Wie Abb. 14 und Tab. 15 zeigen, finden sich nur geringe Unterschiede in den progressionsfreien Überlebenswahrscheinlichkeiten bei Einteilung nach der Hormonaktivität. Die hormonell inaktiven Tumoren schneiden am schlechtesten ab, da sie in der Regel am spätesten entdeckt werden und das höchste T-Stadium aufweisen. Auch hier kommt wieder die Abhängigkeit von der Tumormasse zum Ausdruck. Der Verlauf bei den Prolaktinomen erklärt sich daraus, daß diese bis 1975 ebenfalls meist erst im Stadium des Makroadenoms diagnostiziert wurden. Im speziellen Teil der Arbeit werden die Ergebnisse der Strahlentherapie hinsichtlich der hormonellen Aktivität detailliert besprochen.



Abb. 13: Progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten aufgeschlüsselt nach den verschiedenen Histologien

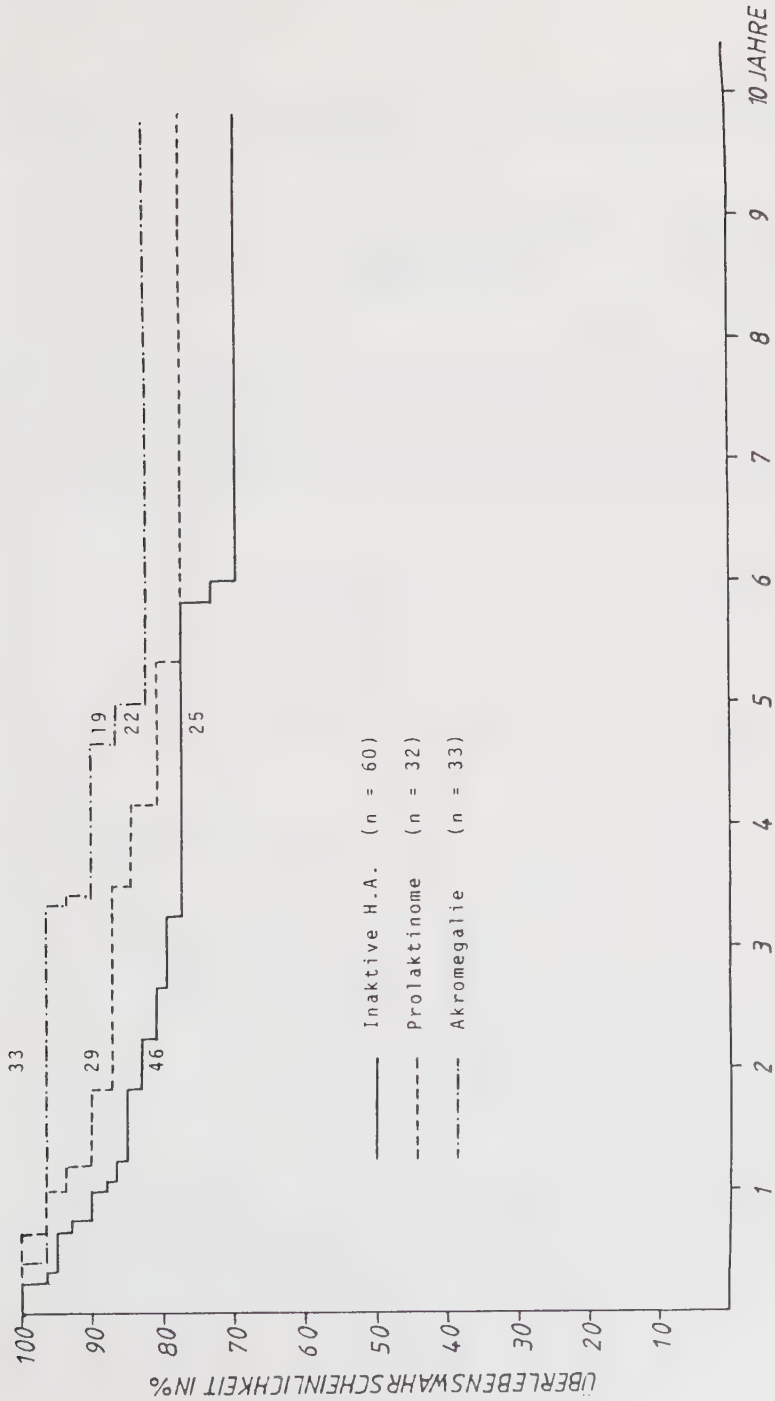


Abb. 14: Progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten aufgeschlüsselt nach der hormonellen Aktivität des Tumors (ohne TSH u. ACTH prod. H.A.)

Tabelle 15: Progressionsfreie Überlebenswahrscheinlichkeiten der Patienten bei
Aufschlüsselung nach hormoneller Aktivität

Zeitpunkt nach Therapiebeginn	Überlebenswahrscheinlichkeit nach KAPLAN und MEIER					
	PRL		HGH		inakt. H. A.	
12 Mon.	93,8 %	s=4,3 % (n=31)	97,0 %	s=3,0 % (n=33)	88,3 %	s=4,0 % (n=54)
24 Mon.	87,5 %	s=6,1 % (n=29)	87,0 %	s=3,0 % (n=33)	85,5 %	s=5,1 % (n=46)
60 Mon.	78,5 %	s=8,2 % (n=22)	82,2 %	s=8,0 % (n=19)	74,7 %	s=6,9 % (n=25)
96 Mon.	77,2 %	s=8,5 % (n=14)	82,0 %	s=8,0 % (n= 5)	69,3 %	s=8,5 % (n= 5)

V. Ergebnisse - Spezieller Teil

a) TSH-produzierende Tumoren

Von den zwei eigenen Fällen wurde ein Fall (Nr. 1) bereits auch in der Arbeit von BUCHFELDER (1984)¹⁰ erfaßt. Inzwischen wurde dieser Patient fünf Jahre und vier Monate, also vier Jahre länger, beobachtet und ist rezidivfrei. Allerdings brachte die Strahlentherapie trotz thyreostatischer Behandlung keinen Erfolg hinsichtlich des Hormonexzesses, obwohl vorübergehend das TSH durch Pravidel supprimiert werden konnte, später aber wieder auf 5,7 $\mu\text{E/ml}$ anstieg, so daß man sich etwa zwei Jahre nach der Radiotherapie zur Thyreodektomie entschloß.

Trotz Fortsetzung der Pravidelbehandlung kam es postoperativ sogar zu einem weiteren Anstieg des TSH auf 8,9 $\mu\text{E/ml}$ und erst ca. drei Jahre nach der RT zu einem Abfall auf immer noch erhöhte Werte von 5,4 $\mu\text{E/ml}$.

Trotzdem sprach das klinische Wohlbefinden und der negative Befund der Sellaaufnahme gegen ein Rezidiv. Interessanterweise war bei diesem Pat. auch das Parathormon leicht erhöht (447 equU/l).

Erwartungsgemäß entwickelte der Patient nach der Thyreodektomie eine Hypothyreose, die mit Schilddrüsenpräparaten behandelt wurde. Bereits vor der transssphenoidalen Hypophysenoperation mußte wegen einer endokrinologisch diagnostizierten Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz mit Hydrocortison und Testoviron substituiert werden, eine Behandlung, die auch bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes fortgesetzt wurde. Das vor der Operation bestehende Chiasmasyndrom hat sich postoperativ verbessert. Die Besserung hielt unverändert an.

Der zweite Fall (Fall Nr. 2) eine Patientin, hatte praeoperativ einen TSH-Spiegel von 4,8 $\mu\text{E/ml}$, der nach einer wegen unvollständiger Tumorenentfernung durchgeführten Nachbestrahlung in üblicher Dosis nach einem Jahr auf 2,3 $\mu\text{E/ml}$

abgefallen war. Obwohl praeoperativ zusätzlich eine leichte Begleitprolaktinämie mit einem Wert von 949 $\mu\text{E/ml}$ nachweisbar war, erfolgte keine Pravidelbehandlung. Die HGH-Werte waren mit 3,0 ng/ml normal, obwohl die Patientin Zeichen der Akromegalie mit Akrenwachstum und Carpal tunnel syndrome zeigte. Nach der Radiatio normalisierte sich der PRL-Spiegel spontan. Allerdings trat jetzt ein Carpal tunnel syndrome bei weiterhin normalen HGH-Werten auf. Eine praeoperativ festgestellte bitemporale Hemianopsie hat sich postoperativ fast normalisiert. Allerdings hat sich etwa fünf Jahre nach der Strahlenbehandlung das Gesichtsfeld bei gleichzeitiger Verschlechterung des Allgemeinzustandes ebenfalls wieder stark verschlechtert. CT- und Sellabefund ergaben keinen sicheren Hinweis für ein Rezidiv, so daß u.U. an eine Strahlenschädigung gedacht werden muß. Die vor der Operation bereits bestehende Insuffizienz des Hypophysenvorderlappens wurde auch nach der Strahlentherapie mit Hydrocortisonen und Oestrogenen substituiert. Die Beobachtungszeit beträgt bis jetzt fünf Jahre und einen Monat.

b) ACTH-produzierende Tumoren und Nelson-Tumoren

1) Todesfälle und Rezidive nach RT

Von einem Fall mit hypophysär-hypothalamischem Cushing-Syndrom (Fall-Nr. 3) und sechs Fällen von Nelson-Tumoren (Fall-Nr. 4,5,6,7,8 und 9) ist ein Fall (Nr. 9) acht Monate nach Strahlentherapie an einem Magen-Ca. verstorben. Ein Tumorre-zidiv konnte um diese Zeit weder gesichert noch ausgeschlossen werden.

Zwei Patienten (Fall-Nr. 4 und 8) sind am Tumor verstorben und zwar Fall-Nr. 4 zwei Jahre und acht Monate nach RT. Gleichzeitig litt dieser Patient noch an einem Rectum-Ca. Bei Fall Nr. 8 war wegen Rezidivs ein Jahr und acht Monate nach RT eine dritte transsphenoidale Operation erforderlich, die den Tod neun Monate später nicht aufhalten konnte.

2) ACTH-Werte vor und nach Bestrahlung

Bei Patient Fall-Nr. 3 waren die vor der Operation erhöhten ACTH-Werte bereits postoperativ im Serum nicht mehr nachweisbar, blieben auch nach der Strahlentherapie normalisiert. Eine Begleitprolaktinämie normalisierte sich nach Bestrahlung ohne medikamentöse Zusatzbehandlung.

Bei Patient Fall-Nr. 5 gingen die bis 9500 pg/ml erhöhten ACTH-Werte nach der zweiten Hypophysenoperation zurück, um dann wieder anzusteigen, was eine dritte transfrontale Operation auslöste. Die ACTH-Werte waren etwa 3 1/2 Jahre nach der angeschlossenen RT immer noch deutlich erhöht (um 850 pg/ml) und blieben es trotz fehlenden Nachweises eines Rezidivs bis zum Ende der Beobachtungszeit mit Schwankungen zwischen 350 pg/ml und 836 pg/ml. Auch bei Patient Fall-Nr. 6, welcher praeoperativ ACTH-Werte 500 pg/ml hatte, brachte die wegen unvollständiger Tumorentfernung angeschlossene Strahlentherapie keine Absenkung des ACTH-Spiegels. Die Werte waren bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes (5 Jahre, 5 Monate) deutlich erhöht, mit Schwankungen zwischen 200 und 800 pg/ml. Die Begleitprolaktinämie mit leicht erhöhten Werten normalisierte sich ohne medikamentöse Therapie. Eine weitere Patientin (Fall-Nr. 7) mit praeoperativen ACTH-Werten von 8320 pg/ml mit einer vorübergehend extrem hohen Spitze von 37 800 pg/ml wurde wegen Rezidivs nachbestrahlt. Allerdings mußte die Therapie nach 24 Gy wegen der Notwendigkeit einer Hypernephromoperation unterbrochen werden. Die Bestrahlung konnte erst einige Monate später mit einer zusätzlichen Dosis von 30 Gy zu Ende geführt werden. Trotzdem gingen die erhöhten ACTH-Spiegel von einem postradiologischen Wert von 4200 pg/ml nur langsam zurück und erreichten nach 5 1/2 Jahren mit 200 pg/ml immer noch nicht die Norm.

Zusammenfassend kann also festgestellt werden, daß die Radiotherapie auf die Höhe der ACTH-Werte nur einen senkenden Einfluß hatte und in keinem Fall eine Normalisierung er-

reicht werden konnte, obwohl Rezidivtumoren durch CT bei den überlebenden Patienten nicht nachweisbar waren.

3) Ophthalmologische Befunde vor und nach RT (Tab. 16)

Zwei Patienten hatten keine Augensymptome. Auffallend ist, daß von den restlichen fünf Patienten neben der Einschränkung des Sehvermögens und des Gesichtsfeldes vier Oculomotoriuslähmungen und einer davon zusätzlich noch eine Abducenslähmung hatte. Nach der Operation kam es in drei Fällen zur Besserung, in zwei Fällen zur Verschlechterung. Im Anschluß an die Radiotherapie wurde in einem Fall eine Verbesserung, in drei Fällen keine Änderung, nur in einem Fall eine Verschlechterung, die jedoch tumorbedingt war, gefunden (Tab. 16).

4) Hormonelle Substitution nach Strahlentherapie

Wie aus Tabelle 17 ersichtlich, hat sich die hormonelle Substitution bei den Nelson-Tumoren praktisch nicht geändert. Bei drei Patienten wurde zusätzlich zum Hydrocortison noch Astonin verabreicht. Die Minirinbehandlung konnte bei einem der beiden Patienten mit postoperativem Diabetes insipidus nach der Bestrahlung abgesetzt werden.

5) Strahlenwirkung auf die klinischen Symptome

In fünf Fällen konnte eine Besserung, davon in zwei Fällen ein Rückgang der Pigmentierung festgestellt werden, eine Zunahme der Pigmentierung wurde in Fall-Nr. 8, der später am Rezidiv starb, beobachtet.

Tabelle 16: Visusstörungen vor und nach Strahlentherapie

Augensymptome	TSH-prod. H.A.		ACTH-prod. H.A.		Prolaktinome		Akromegalie		Hormon.	
	n. Op.	n. R.T.	n. Op.	n. RT	n. Op.	n. RT	n. Op.	n. RT	n. Op.	Inakt. H.A. n. RT
keine	0		2		3		15		1	
primär bestrahlt	0			0	1			1		6
verbessert	2		3	1	10	10	8	0	23	4
unverändert	1			3	11	15	6	12	20	49
verschlechtert	1		2	1	7	4	3	6	10	6

Tabelle 17: Hormonelle Substitution und Bromocriptin-Behandlung
vor und nach Strahlentherapie

Beh. mit	Postoperativ und vor der Strahlenbehandlung			Nach der Strahlenbehandlung		
	Schild- drüsen hormon	Hydro- corti- son bzw. Astonin	Sexual- stero- ide	Mini- rin	Sexual- stero- ide	Mini- rin
TSH-pro. H.A. n= 2	1	2	2	-	1	2
ACTH-prod. H.A. n= 7	4	6	2	2	4	5
PRL-prod. H.A. n=32	23	27	9	11	10	23
HGH-prod. H.A. n=33	20	23	9	6	16	23
Inaktive H.A. n=60	35	49	27	16	1	45
					40	29
					9	4

17 Fälle von Kohlehydrat-Intoleranz

6) Strahlenschäden

Nur in einem Fall (Nr. 7) kam es wahrscheinlich als Folge der parasellären Ausdehnung des Nelson-Tumors nach rechts mit Ummauerung der Carotis interna bei gleichzeitiger Hypertonie (200/120) zu einer cerebralen Ischaemie mit Hemiparese links und motorischer Aphasie.

7) Überlebensrate und Beobachtungszeit nach RT

Die Darstellung der Überlebensraten nach KAPLAN und MEIER (1958)⁵² war bei den TSH- und ACTH-Tumoren wegen der geringen Fallzahl nicht möglich. Die Beobachtungszeiten gehen aus Tab. 18 hervor.

c) PRL-produzierende Tumoren (Prolaktinome)

1) Todesfälle und Rezidive nach RT

Von 32 Prolaktinomen ist ein Fall (Nr. 33) nach transsphe-
noidaler PE primär bestrahlt worden, alle anderen Patienten
waren vorher ein- oder mehrere Male operiert worden (s. Tab.
3). Eine Patientin (Nr. 21) erhielt im Alter von 32 Jahren
vor der ersten transfrontalen Operation eine Strahlendosis
von 3000 rad; im Alter von 53 Jahren wurde sie dann wegen
persistierender Prolaktinämie nochmals mit der vollen Dosis
von 50 Gy bestrahlt, ohne daß es trotz vorübergehender Bro-
mocriptinbehandlung zu einer nennenswerten Senkung des Pro-
laktinspiegels kam. Allerdings mußte bei dieser Patientin
ein Jahr vorher ein mandarinengroßes Meningeom mit histolo-
gisch nachgewiesener Wachstumstendenz II. Grades operiert
werden. Postoperativ entwickelte sich eine latente Hemipa-
rese rechts. Als Nebentbefund wurde ein stark positiver WaR
festgestellt. Ohne ersichtlichen Grund wurde etwa sechs Jah-

Tabelle 18: Beobachtungszeiten (Monate) - Vergleich mit Arbeit BUCHFELDER

	TSH-prod. Tu. n= 2	ACTH-prod. Tu. n= 7	Prolaktinome n=32	Akromegalie n=33	Inakt. Tu. n =60
Verstorben	0	3	6	4	13
Beobachtungszeit unter 24 Monaten einschl. der Verstorbenen		1+	1+		7 (4 +)
Zw. 24 - 60 Monate bei Zw. 60 - 120 Monate bei	2	3 (2+) 3	5 (1+) 22 (3+)	11 (2+) 22 (2+)	24 (6+) 26 (3+)
über 120 Monate bei			4 (1+)		3
Beobachtungsdauer	60 - 64	8 - 102	12 - 208	24 - 120	3 - 172
Durchschnitt	62	48	102 w 82 m 111	69 w 67 m 77	57,5 w 58 m 57
BUCHFELDER	17	29	39 w 38 m 41	29 w 31 m 24	29 w 36 m 24

re nach RT trotz erhöhter PRL-Spiegel Pravidel abgesetzt. Die Patientin lebte ohne Anhalt für Rezidiv am Ende der Beobachtungszeit in relativ ordentlichem Allgemeinzustand. Eine zweite Patientin (Fall-Nr. 13) wurde wegen eines Hypophysentumors im Alter von 59 Jahren, etwa acht Jahre vor der später erfolgten transsphenoidalen Operation, einer zweimaligen Röntgenbestrahlung mit nicht mehr feststellbarer Dosis unterzogen. Sie lebt jetzt ohne Anhalt für Rezidiv acht Jahre nach Verabreichung der üblichen Dosis von 50 Gy. Sechs Patienten mit Prolaktinomen sind bis zum Stichtag nach RT verstorben:

Fall-Nr. 23 3 Jahre, 6 Monate nach RT ohne Anhalt für Rezidiv im Alter von 66 Jahren

Fall-Nr. 25 5 Jahre, 6 Monate nach RT und 1 Jahr, fünf Monate nach Re-Op. wegen Rezidivs im Alter von 44 Jahren (bei der Re-Op. fand sich histologisch eine sog. Abtropf-Metastase).

Fall-Nr. 36 Nach 6 Jahren, 6 Monaten am Rezidiv und anderen Ursachen im Alter von 69 Jahren

Fall-Nr. 37 Nach 10 Jahren am Tumor und Blasen-Ca. im Alter von 60 Jahren (Nach 40 Gy weitere RT. abgelehnt) (Histologisch fand sich bei diesem Patienten ein malignes Hypophysenadenom)

Fall-Nr. 15 Nach 5 Jahren, 2 Monaten fraglich am Tumor und Schizophrenie im Alter von 38 Jahren

Fall-Nr. 41 Nach 1 Jahr, 1 Monat fraglich am Tumor und zentralem Tod im Alter von 37 Jahren

2) Prolaktinämie vor und nach Bestrahlung

Bei 22 der 32 Prolaktinome standen Prolaktinwerte vor der Operation zur Verfügung. Dabei ergab sich ein durchschnittlicher PRL-Wert von 62240 $\mu\text{E/ml}$, bei einer Schwankungsbreite von 1 000 - 3000000 $\mu\text{E/ml}$. Vor der RT fand sich bei 24 untersuchten Patienten ein durchschnittlicher PRL-Wert von

42 680 $\mu\text{E/ml}$, bei einer Schwankungsbreite von 2000 - 100000 $\mu\text{E/ml}$.

Allerdings hatten schon 10 Patienten vor der Bestrahlung Bromocriptin erhalten. Nach der RT erhielten noch 27 Patienten Bromocriptin. Nur ein Patient (Fall-Nr. 30) wurde trotz leicht erhöhter PRL-Spiegel nicht medikamentös behandelt. Bei einem weiteren Patienten (Nr. 40) normalisierten sich die PRL-Spiegel nach 3 Jahren, sodaß Bromocriptin abgesetzt werden konnte. Bei einer Patientin (Fall-Nr. 19), welche eine Strahlendosis von 7500 rad erhalten hatte, wurde nach Normalisierung der PRL-Spiegel, 12 Jahre nach RT, Pravidel abgesetzt, trotz leicht ansteigender Tendenz des Prolaktins nicht mehr eingenommen. Im Fall-Nr. 23, der nach 3 Jahren, 6 Monaten im Anschluß an die RT verstarb, wurde trotz erhöhter PRL-Spiegel (um 5700 $\mu\text{E/ml}$) kein Pravidel verabreicht. Bei den Fällen Nr. 13, 22 und 26 mußte trotz teilweise sehr hoher PRL-Spiegel wegen Unverträglichkeit Bromocriptin abgesetzt werden. Auslaßversuche bei 11 Patienten führten jeweils erneut zu einem mehr oder weniger starken Anstieg des Prolaktins. Trotz Pravidel konnte eine Normalisierung des PRL-Spiegels bei acht Patienten nicht erreicht werden.

Zur Demonstration der Bromocriptin-Wirkung nach RT-Therapie sind von vier weiblichen und vier männlichen Patienten typische Verlaufskurven des Serumprolaktins aufgezeichnet, aus denen der Anstieg nach Absetzen der medikamentösen Behandlung sehr deutlich zur Darstellung kommt (Abb. 15, Abb. 16). Die stetig ansteigenden PRL-Spiegel bei ausreichender Pravidelgabe bei Fall Nr. 18 legen den Verdacht auf ein sich entwickelndes Rezidiv nahe, obwohl das CT vom 08.03.85 hierfür noch keinen Anhalt bot.

Zusammenfassend darf also festgestellt werden, daß die Strahlentherapie auf die Prolaktinämie nur in Einzelfällen einen nachweisbaren Erfolg mit Normalisierung der PRL-Spiegel hatte, so daß zusätzlich eine medikamentöse Behandlung erforderlich war.

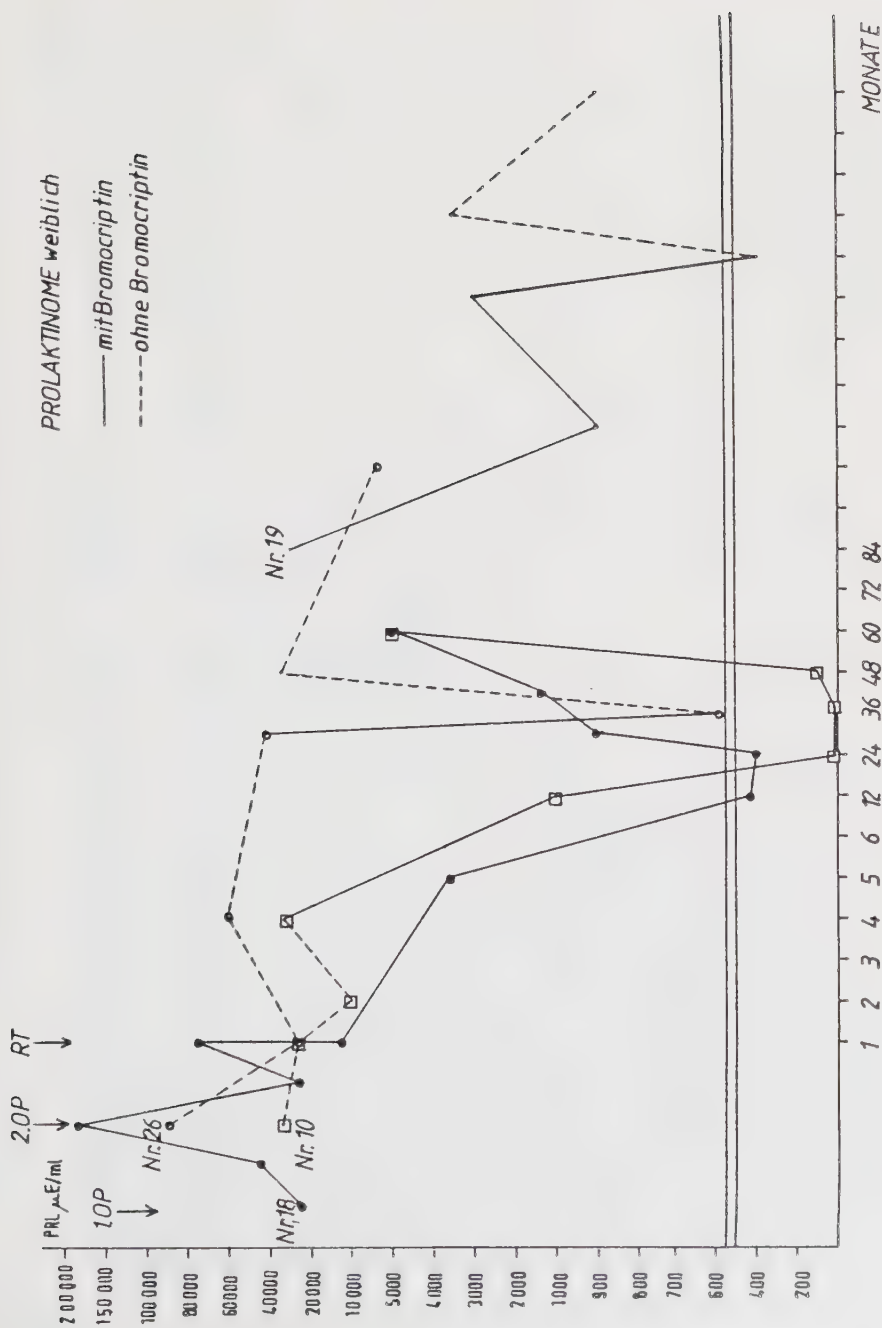


Abb. 15

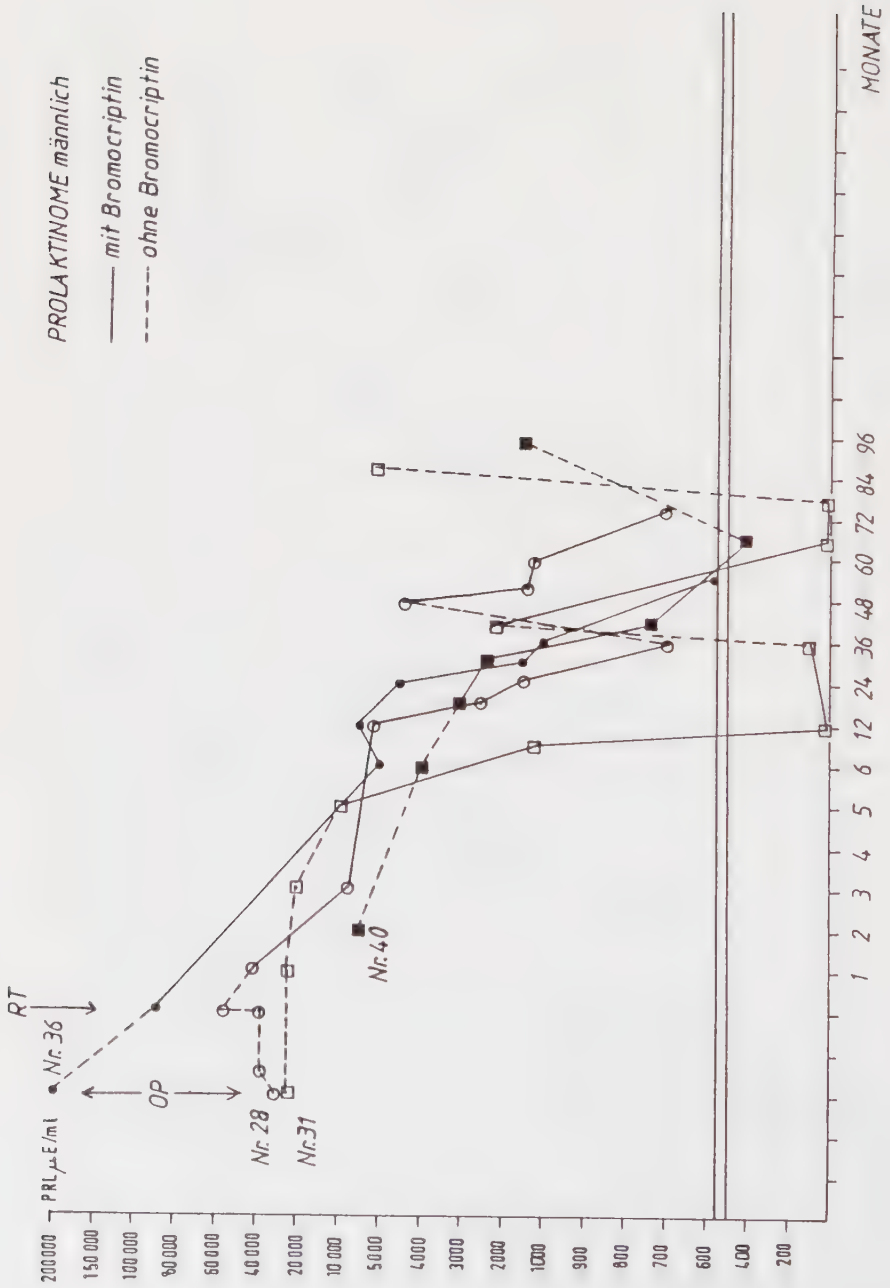


Abb. 16

3) Ophtalmologische Befunde vor und nach Bestrahlung

Aus Tabelle 16 gehen die Veränderungen des Sehvermögens und des Chiasmasyndroms hervor. Dabei zeigt sich, daß nach RT in 10 Fällen Sehstörungen besser wurden und in 15 Fällen unverändert blieben. Unter diesen Fällen findet sich auch Fall-Nr. 19, der mit 7500 rad, also einer wesentlich höheren Dosis als üblich, behandelt wurde. Unter den vier Fällen, die sich verschlechterten, waren Fall-Nr. 25 und 37, die am progredienten Rezidiv starben. Bei Fall-Nr. 32 muß die Verschlechterung eventuell auf die Strahlentherapie zurückgeführt werden, da im CT ein Rezidiv nicht mehr nachweisbar war. Dieser Patient hatte 5750 rad erhalten. Bei einem Fall (Nr. 16) blieb die Verschlechterung ebenfalls unklar, da ein Rezidiv zwar klinisch in Erwägung gezogen wurde, im CT jedoch ebenfalls nicht sicher nachweisbar war. Auch hier muß ein Strahlenschaden diskutiert werden.

4) Wirkung der Strahlentherapie auf die Hypophysenvorderlappen- und Hypophysenhinterlappeninsuffizienz

Die Wirkung der Strahlentherapie auf das Hypophysengewebe ist schwer zu beurteilen, da, wie sich aus Tabelle 17 ergibt, bereits ein großer Teil der bestrahlten Prolaktinome bereits vor der Strahlentherapie im Anschluß an die Operation hormonell substituiert werden mußte. So erhielten nach der Operation 23 Patienten Schilddrüsenpräparate, 27 Patienten Hydrocortison, 9 Patienten (meist jüngere) Sexualsteroidoide und 11 wegen eines wechselnd starken postoperativen Diabetes insipidus Minirin. Die Dosierung wurde von den jeweiligen endokrinologischen Untersuchungen und der Höhe des Hormonspiegels mit und ohne Stimulation abhängig gemacht. Nach der Strahlentherapie stieg die Zahl der mit Schilddrüsenpräparaten substituierten Patienten von 23 auf 27 an, während bei 4 Patienten weniger eine Hydrocortisongabe do-

kumentiert ist. U.ä. hängt dies auch damit zusammen, daß postoperativ häufig prophylaktisch Hydrocortison gegeben wurde, ohne daß bereits Hormonanalysen vorlagen. Auch die mit Minirin substituierten Patienten gingen von 9 auf 6 zurück. Dagegen stieg die Zahl der mit Sexualsteroiden behandelten von 9 auf 20 an. Auch hier waren die endokrinologischen Befunde ausschlaggebend. Allerdings war die Beurteilung der Befunde oft sehr schwierig, da die Patienten über Zeitpunkt und Dosis der vor der Untersuchung eingenommenen Präparate keine Auskunft geben konnten.

5) Strahlenwirkung auf die klinischen Symptome

Für die Beurteilung der Strahlentherapie auf die klinischen Symptome gelten die bereits im allgemeinen Teil (I c) geäußerten Kriterien. Ihre Auswertung ist deshalb nur mit Vorbehalt zu verwerten. Bei den Prolaktinomen haben sich die klinischen Symptome nur bei 8 Frauen und 1 Mann gebessert. In 19 Fällen blieben die Beschwerden praktisch unverändert, während sie sich in vier Fällen verschlechterten, darunter war auch ein Patient mit schwerer Cerebralsklerose.

6) Strahlenschäden

Mögliche Strahlenschäden neben den Augensymptomen sind bei den Prolaktinomen nicht dokumentiert.

7) Überlebensrate und Beobachtungszeit

Die Überlebensraten nach KAPLAN UND MEIER gehen aus Abb. 14 und Tab. 15 hervor.

Die Beobachtungszeiten sind in Tab. 18 widergegeben.

d) Akromegalie

1) Todesfälle und Rezidive nach RT

Von 33 Akromegalie-Patienten ist einer (Fall-Nr. 70) wegen Inoperabilität (respiratorische Insuffizienz) primär bestrahlt worden. Die bei den übrigen Patienten vor und nach der Bestrahlung erfolgten operativen Eingriffe sind aus Tabelle 3 und 4 ersichtlich. Vor der Operation wurde kein Patient bestrahlt.

Vier Patienten sind vor dem Stichtag (31.12. 1985) gestorben:

Fall-Nr. 50 3 Jahre, 5 Monate nach RT an Hirnatrophie und Niereninsuffizienz im Alter von 68 Jahren

Fall-Nr. 42 11 Monate nach RT und 6 Monate nach Re-Operation wegen Rezidivs im Alter von 43 Jahren

Fall-Nr. 59 7 Jahre, 1 Monat nach RT, 2 Jahre nach Re-Operation wegen Rezidivs im Alter von 54 Jahren

Fall-Nr. 72 7Jahre nach RT fraglich am Tumor im Alter von 47 Jahren

2) Verlauf der PRL und HGH-Werte vor und nach Bestrahlung

Von 33 Akromegalie-Patienten hatten bereits vor der Operation 6 Frauen und ein Mann eine sog. Begleitprolaktinämie mit einem PRL-Wert von durchschnittlich 5595 $\mu\text{E/ml}$ bei einer Schwankungsbreite von 1587-35000 $\mu\text{E/ml}$. Vor der RT war der durchschnittliche PRL-Spiegel auf 4764 $\mu\text{E/ml}$ bei einer Schwankungsbreite von 131 - 1 400 $\mu\text{E/ml}$ zurückgegangen. Allerdings hatten bereits vorher 16 Patienten Bromocriptin erhalten.

Nur bei einem Fall (Nr. 52) hatte sich der PRL-Spiegel nach ca. einem Jahr ohne Pravidel normalisiert. Ein weiterer Patient (Nr. 63) mit nicht sehr hohen praeradiologischen PRL-Werten (um 1 300 $\mu\text{E/ml}$) wurde nach der RT weder kontrolliert

noch mit Bromocriptin behandelt, da die HGH-Werte nach 6 Monaten unter 5 ng/ml abgefallen waren.

Bei der Patientin (Nr. 42), welche wie oben erwähnt, wegen eines Rezidivs nach Strahlentherapie erneut operiert werden mußte, und 6 Monate später starb, waren die PRL-Werte nach der Strahlenbehandlung auf 14 000 μ E/ml und die HGH-Werte auf 116 ng/ml trotz hoher Dosierung von Pravidel angestiegen, sodaß nicht nur hinsichtlich des Rezidivs sondern auch des Hormonexzesses keinerlei positive Strahlenwirkung zu verzeichnen war. Allerdings hatte diese Patientin wegen zunehmenden Hirndrucks nur 4000 rad erhalten.

Die HGH-Werte, welche bei 24 von 33 Patienten vor der Operation bestimmt worden waren, lagen bei durchschnittlich 92 ng/ml bei einer Schwankungsbreite von 17 - 300 ng/ml und postoperativ bei einem Durchschnitt von 45 ng/ml mit einer Schwankungsbreite von 5 - 350 ng/ml. 16 Patienten hatten, wie oben erwähnt, bereits praeradiologisch eine Bromocriptinbehandlung.

Ebenso wie die Begleitprolaktinämie sprach in Fall-Nr. 63 auch das HGH auf die Bestrahlung sehr gut an und sank ohne Pravidel, wie ebenfalls bereits erwähnt, auf Werte unter 5 ng/ml ab. Bei drei weiteren Fällen konnte postradiologisch auf eine medikamentöse Behandlung verzichtet werden, da sich die HGH-Werte bei Fall-Nr. 67 bereits nach einem Monat, bei Fall-Nr. 43 und 52 nach sechs Monaten spontan normalisiert hatten.

Bei Fall-Nr. 70, welcher primär bestrahlt wurde, konnte nach
1 Jahr

bei Fall-Nr. 60 und 73 nach 2 Jahren

bei Fall-Nr. 45, 53 und 69 nach 3 Jahren

bei Fall-Nr. 51 und 65 nach 4 Jahren

bei Fall-Nr. 71 nach 5 Jahren

bei Fall-Nr. 64 nach 7 Jahren

nach Normalisierung der HGH-Werte die medikamentöse Behandlung abgesetzt werden.

Alle übrigen Patienten mußten bis zum Ende des Beobachtungs-

zeitraums mit Lisurid oder Bromocriptin weiter behandelt werden, wobei sich die Dosierung nach den jeweiligen endokrinologischen Befunden richtete. Bei Auslaßversuchen war ähnlich wie bei Prolaktinomen ein mehr oder weniger starker Anstieg des Hormonspiegels zu verzeichnen.

Auch dafür sollen einige Kurven von gut dokumentierten Fällen Aufschluß geben, (s. Abb. 17).

Zusammenfassend kann man also feststellen, daß die Strahlenbehandlung bei Akromegalie hinsichtlich des Hormonexzesses beim Wachstumshormon wesentlich bessere Erfolge vor allem nach längerer Beobachtungszeit zeigte, als bei den Prolaktinomen. Immerhin konnte bei vier Fällen auf eine postradiologische medikamentöse Behandlung ganz verzichtet, und bei weiteren 10 Patienten nach einer Zeit von 1 - 7 Jahren ganz abgesetzt werden, was einer Mindest-Erfolgsquote von ca. 42% entspricht. Bei vielen Patienten wurden jedoch nach einigen Jahren keine systematischen HGH-Bestimmungen mehr durchgeführt, so daß exakte Angaben über den Anteil der normalisierten Patienten in Abhängigkeit von der Zeitdauer nach der Bestrahlung nicht möglich sind.

Einer besonderen Erwähnung bedarf noch die Patientin (Fall-Nr. 58), welche neben erhöhten PRL- und HGH-Spiegeln bei erhöhten Somatomedin C-Spiegeln eine Erhöhung des Parathormon-Spiegels auf 520 equ/U/l aufwies (sog. endokrine Polyadenomatoze Typ I-Werner-Syndrom).

3) Ophthalmologische Befunde vor und nach RT (s. Tab. 16)

Bei 15 der 33 Akromegalie-Patienten bestanden keine Sehstörungen. Nach der Operation konnte von den übrigen 18 bei 8 Fällen eine Verbesserung, bei 7 Fällen keine Änderung, bei 3 Fällen eine Verschlechterung des Sehvermögens festgestellt werden. Davon fand sich bei einer Patientin ein sicheres Rezidiv (Nr. 42), dem sie auch erlag. Bei einer weiteren Patientin (Nr. 49) bestand im CT der Verdacht auf Rezidiv, der

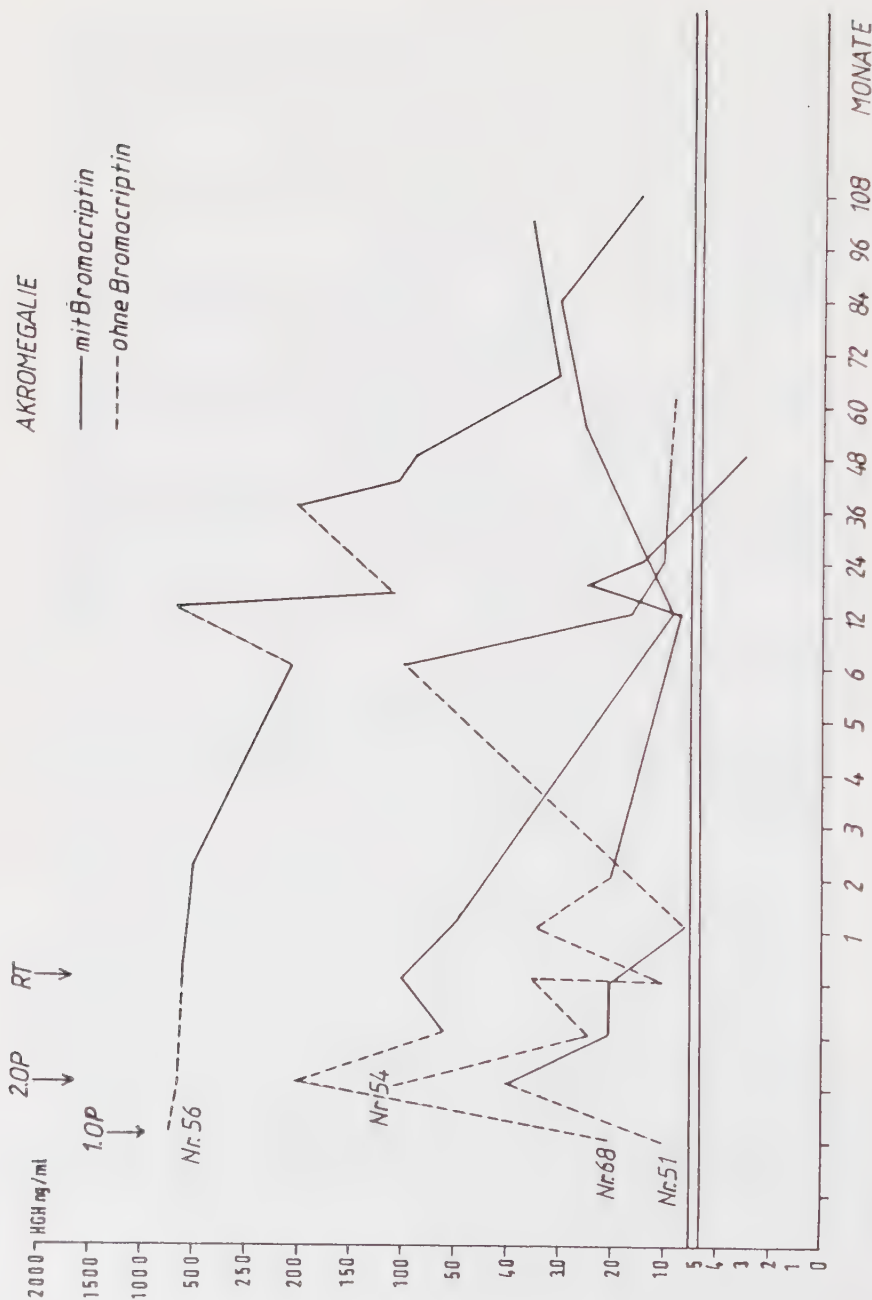


Abb. 17

allerdings bis zum Ende der Beobachtungszeit nicht gesichert werden konnte. Der dritte Patient mit einer postoperativen Verschlechterung wies trotz ausreichender Pravidelbehandlung einen stetigen Anstieg der HGH-Werte auf, so daß trotz negativen CT-Befundes eine Progredienz klinisch nicht auszuschließen war (Nr. 74).

Nach der Strahlenbehandlung ergab sich bei keinem Patienten eine Verbesserung des Sehvermögens gegenüber dem postoperativen Befund, während bei 12 Patienten der Befund unverändert blieb. Von den sechs Verschlechterungen hatten drei Patienten ein sicheres, ein weiterer ein fragliches Rezidiv. Nur in einem Fall konnte die Verschlechterung durch den klinischen Befund und das CT nicht erklärt werden, so daß hier möglicherweise eine Strahlenschädigung vorliegt. Bei dem sechsten Patienten ergab sich ebenfalls kein Hinweis für ein Rezidiv, doch war in diesem Fall (Nr. 67), die Sehverschlechterung nicht zweifelsfrei, da ein psychogener Effekt nicht auszuschließen war. Dieser Mann litt auch nach der Strahlentherapie an einem Psychosyndrom.

4) Auswirkungen der Strahlentherapie auf die Hypophysenfunktion

Auch bei der Akromegalie ist die Wirkung der Strahlentherapie auf die Hypophysenvorder- und Hinterlappen-Insuffizienz sehr schwierig zu beurteilen. Die Zahl der vor und nach der Strahlentherapie substituierten Patienten geht aus Tab. 17 hervor. Die mit Schilddrüsenhormonen substituierten Patienten blieben etwa gleich. Allerdings erhielten mehrere Patienten die Hormone nur zur Rezidivprophylaxe nach Strumektomie, ohne daß eine sekundäre Hypothyreose endokrinologisch nachweisbar war. Die Verabreichung von Hydrocortisonpräparaten war vor und nach der Strahlentherapie gleich. Die Minilirinbehandlung ging ebenfalls zurück. Dagegen nahm die Zahl der mit Sexualsteroiden substituierten Patienten von 9 auf

15 zu. Auch hier hing die Behandlung, welche allerdings von den Patienten teilweise nicht immer sorgfältig durchgeführt wurde, von den endokrinologischen Werten ab.

5) Strahlenwirkung auf die klinischen Symptome

Für die Beurteilung der Strahlentherapie bei den klinischen Symptomen gilt das bereits bei den anderen Tumorarten Gesagte. Die Akrenvergrößerung bei Akromegalie blieb unbeeinflusst. Das Carpal-tunnelsyndrom ist Schwankungen unterworfen. In einem Fall mußte noch nach der RT operiert werden. Nach den eigenen Erhebungen haben sich die klinischen Symptome nach der Radiotherapie in 11 Fällen verbessert, blieben in 18 Fällen unverändert und haben sich in 4 Fällen verschlechtert.

6) Strahlenschäden

Strahlenschäden, außer den fraglichen Augenschäden, ließen sich bei den Akromegalie-Patienten nicht nachweisen. Einmal mußte die Behandlung wegen Hirndrucksymptomen nach 4000 rad abgebrochen werden. Diese Patientin ist am Rezidiv verstorben. Zweimal wurde ein Psychosyndrom mit Depressionen beobachtet, eine Patientin davon gab noch zusätzlich Hörstörungen und eine sekundäre Amenorrhoe an (Fall-Nr. 61). Ob die in einem Fall fortschreitende Hirnatrophie mit Cerebralsklerose, die in einem anderen Fall beobachteten hirnorganischen Anfälle strahlenbedingt waren, ist ebenso wie die anderen Störungen nicht mit Sicherheit nachzuweisen, aber doch sehr unwahrscheinlich.

7) Überlebensrate und Beobachtungszeit

Abb. 4 und Tab. 15 zeigen die Überlebensraten bei den Akromegaliepatienten nach KAPLAN und MEIER (1958)⁵². Die Beobachtungszeiten sind aus Tab. 18 ersichtlich.

e) Hormonell inaktive Hypophysenadenome

1) Todesfälle und Rezidive nach RT

Von den 60 hormonell inaktiven Hypophysenadenomen sind 6 primär bestrahlt worden. Fall-Nr. 85 bekam bei Beginn der vorgesehenen Hypophysenoperation einen Herzstillstand, sodaß die Operation abgebrochen werden mußte. Fall-Nr. 103 war bei Beginn der Therapie 80 Jahre alt. Er lebt heute nach 5 Jahren und 6 Monaten rezidivfrei. Fall-Nr. 113 hatte ein mandarinengroßes, inoperables Hypophysenadenom. Die Fälle Nr. 128, 130 und 132 waren wegen Herzinfarkten inoperabel.

Von allen erfaßten inaktiven Hypophysenadenomen sind insgesamt 13 Patienten verstorben:

Davon starben sicher 4 am Tumor bzw. Rezidiv

Fall-Nr. 76 bereits nach 5 Monaten

Fall-Nr. 78 bei Progredienz des Tumors nach 2 Jahren, 7 Monaten

Fall-Nr. 117 am Rezidivtumor nach 2 Jahren, 3 Monaten

Fall-Nr. 121 nach 2 Jahren, 9 Monaten

Sicher nicht tumorbedingt starben:

Fall-Nr. 85 (primär bestrahlt) nach fünf Jahren an Herzkrankheit

Fall-Nr. 129 nach 2 Jahren, 9 Monaten an Verkehrsunfall

Fall-Nr. 132 nach 3 Jahren, 4 Monaten an Cerebralsklerose (84 Jahre), CT kein Anhalt für Rezidiv

Vor dem Stichtag verstarben außerdem

Fall-Nr. 96 nach 4 Jahren, 3 Monaten

an unbekannter Ursache ohne im CT nachweisbaren Rezidivtumor

- Fall-Nr. 98 nach 3 Monaten bei Rezidiv-Tumor und Herzinfarkt
- Fall-Nr. 102 an fraglichem Rezidivtumor + Leberkoma nach 1 Jahr, 4 Monaten
- Fall-Nr. 124 nach 5 Jahren, 4 Monaten im Alter von 77 Jahren
- Fall-Nr. 126 nach 5 Jahren (ertrunken bei einem cerebralen Krampfanfall). Dieser Fall zeigte histologisch eine maligne Entartung des Hypophysenadenoms
- Fall-Nr. 130 an Herzinfarkt + Cerebralsklerose nach 1 Jahr, 8 Monaten

Nach der Strahlentherapie mußten wegen Rezidivs nochmals operiert werden:

Fall-Nr. 95 lebt, hat aber wieder fragliches Rezidiv

Fall-Nr. 105 lebt

Fall-Nr. 112 lebt

Fall-Nr. 127 lebt

Von den noch lebenden Patienten haben aufgrund des CT-Befundes ein fragliches Rezidiv:

Fall-Nr. 101 nach 5 Monaten Beobachtungsdauer

Fall-Nr. 125 nach 5 Jahren (CT Tumorrest parasellär)

2) Begleitprolaktinämie bei inaktiven Hypophysenadenomen

12 Patienten hatten vor der Radiotherapie leicht erhöhte PRL-Spiegel zwischen 570 und 10000 $\mu\text{E/ml}$. Nach der RT war der PRL-Spiegel bei einem Patienten, der kein Pravidel erhielt, max. auf 3200 $\mu\text{E/ml}$ angestiegen (PIF-Mangel infolge gestörter hypothalamo-hypophysärer Funktionseinheit nach Strahlentherapie?) 1 Patient erhielt vor und nach RT wegen Rezidivs versuchsweise Pravidel ohne Effekt.

4 weitere Patienten erhielten nach der RT versuchsweise Pravidel, was jedoch wegen der Wirkungslosigkeit auf die Tumorgroße nach kurzer Zeit wieder abgesetzt wurde.

3) Ophthalmologische Befunde nach und vor RT s. Tab. 16

Unter den 6 Patienten deren Sehstörungen sich nach der RT verschlechterten, befanden sich 5 Rezidive, ein weiterer Patient starb mit 84 Jahren. Die zunehmende Verschlechterung der Augensymptome als Folge RT erscheint deshalb unwahrscheinlich.

4) Hormonelle Substitution vor und nach RT

Die hormonelle Substitution der Patienten mit inaktiven Hypophysenadenomen vor und nach RT geht aus Tab. 17 hervor. 3 der primär bestrahlten Patienten erhielten weder vor noch nach der Strahlentherapie irgendwelche Hormone. Von den übrigen 3 hatte ein Patient bereits vor der Bestrahlung eine komplette Hypophysenvorder- und Hinterlappeninsuffizienz, die anderen beiden bekamen vor der Radiotherapie Schilddrüsenpräparate, einer davon zusätzlich noch Hydrocortison. Nach der Bestrahlung wurde diese Substitution aufrecht erhalten, lediglich bei 1 Patienten wurden zusätzlich noch Sexualhormone verabreicht. Wie auch bei den anderen Hypophysenadenomen ging die Minirinbehandlung wegen Diab. insipidus nach der Strahlentherapie fast um die Hälfte zurück, was dadurch zu erklären ist, daß häufig postoperativ über kürzere oder längere Zeit eine Hypophysenhinterlappeninsuffizienz auftritt, die sich dann im Laufe der Zeit spontan bessert. Erwähnenswert ist vielleicht noch, daß unter den mit Sexualhormonen substituierten Patienten nur 5 Frauen, dagegen 24 Männer waren. Zusammenfassend kann also auch bei den hormonell inaktiven Hypophysenadenomen vor und nach Strahlentherapie kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der erforderlichen hormonellen Substitution beobachtet werden.

5) Strahlenwirkung auf die klinischen Symptome

Da die klinischen Symptome bei den hormonell inaktiven Tumoren nicht spezifisch sind, wurde auf eine eingehende Registrierung verzichtet, zudem die Erfassung, wie bereits gesagt, schwierig und von subjektiven Kriterien abhängig ist. Immerhin wurden von 9 Patienten Besserungen, von 6 Verschlechterungen angegeben, während bei 37 Patienten der Zustand im wesentlichen unverändert blieb. Vom Rest fehlen entsprechende Angaben.

6) Strahlenschäden

Bei einer Patientin kam es etwa ein Jahr nach der Bestrahlung zu einer generalisierten Minderdurchblutung der linken Hemisphäre mit Hemiparese rechts, ohne daß ein sicherer Zusammenhang mit der Strahlentherapie angenommen werden konnte. (Fall-Nr. 84) Bei einem anderen Patienten mußte die Bestrahlung nach 33 Gy wegen Weichteilschwellungen im Bereich des Jochbeins unterbrochen werden, konnte aber nach spontanem Rückgang bis zu einer Gesamtdosis von 49 Gy ohne weitere Komplikationen abgeschlossen werden. Ob nach der Bestrahlung angeblich aufgetretene Kopfschmerzen, Schwindelanfälle und Appetitlosigkeit strahlenbedingt waren, erscheint sicher umstritten.

Als weitere mögliche Strahlenwirkungen wurden bei einem 50-jährigen Mann eine allgemeine Verlangsamung und Antriebsverminderung festgestellt (Fall-Nr. 110). Zwei Patienten klagten über Hörverschlechterung (Fall-Nr. 104 und 134). Bei einem Patienten trat zwei Jahre nach der Strahlenbehandlung eine Halbseitenparese auf, die aber kaum mit der Therapie in Zusammenhang gebracht werden kann, da dieser Patient am Rez. mit suprasellärer bis in den dritten Ventrikel reichender Tumorausdehnung starb (Fall-Nr. 129). Bei einem weiteren Patienten (Fall-Nr. 131) wurde etwa drei Jahre nach der in üb-

licher Dosis durchgeführten Strahlenbehandlung durch Spezialuntersuchungen (Hirnperfusionsszintigramm-Elektronystagogramm, akustisch evozierte frühe Hirnstammpotentiale usw.) der Verdacht auf eine diffuse Hirnstammschädigung geäußert, die möglicherweise strahlenbedingt sein könnte, da andere Ursachen hierfür nicht gefunden werden konnten.

7) Überlebensrate und Beobachtungszeit

Abb. 14 und Tab. 15 zeigt die Überlebensraten der inaktiven Hypophysenadenome bei der Auswertung nach KAPLAN und MEIER (1958).⁵² Die Beobachtungszeiten sind aus Tab. 18 ersichtlich.

F. Diskussion

I) Allgemein

Die französischen Ärzte GRAMEGNA (1909)⁴⁰ und BECLERE (1909)⁸ berichteten unabhängig voneinander über die Behandlung von "acidophilen" Hypophysentumoren mit Röntgenstrahlen. Im Jahre 1906 erschien die Arbeit von SCHLOFFER (1906),⁷³ welcher den transssphenoidalen Weg bei der chirurgischen Behandlung von Hypophysenadenomen beschrieb. Diese Methode wurde noch von KANAUEL-HALSTEAD-HIRSCH (1909)⁵¹ und CUSHING (1914)¹⁶ modifiziert. Die Verfeinerung der operativen Technik mittels Mikrochirurgie (HARDY and VEZINA 1976),⁴⁵ GUIOT (1978)⁴³ FAHLBUSCH und MARGUTH (1978)²⁶ verbunden mit drastischer Senkung der Mortalität und Verringerung der Komplikationen drängte die bis Beginn der 70iger Jahre häufiger angewandte primäre Strahlentherapie zurück. So berichtet FAHLBUSCH und STASS (1981)²⁸ über 737 Hypophysenoperationen in der Zeit von 1970 - 1980. Die Mortalitätsquote betrug dabei 3,7%, davon 1,2 % nach transssphenoidaler Operation und 15 % nach transcraniellem Vorgehen. Vorher lag die Gesamtmortalität noch bei 5,4 %. Heute können fast 80 - 90 % der frühzeitig erfaßten Hypophysentumoren unter Erhaltung von Resthypophysengewebe operativ angegangen werden. Nicht zuletzt hat die rasche Entwicklung der neuroradiologischen Diagnostik diese gewaltigen therapeutischen Fortschritte ermöglicht. Mit Hilfe von Dünnschichttomogrammen der dritten CT-Generation und Tumordarstellungen in drei Ebenen sowie neuerdings auch der Kernspintomographie lassen sich bereits Mikroadenome im Hypophysenvorderlappen darstellen. Während noch zu Anfang der siebziger Jahre etwa 80 % der Patienten mit Hypophysentumoren wegen Sehstörungen den Augenarzt aufsuchten, haben heute nur noch etwa 30 % der Patienten, die neurochirurgisch behandelt werden, ein Chiasmasyndrom (FAHLBUSCH, BUCHFELDER und SCHRELL (1985)).³¹ Aber auch die weitere Entwicklung der Strahlentherapie ver-

änderte die Indikationsstellung bei der Behandlung von Hypophysentumoren. Während bis Ende der 50iger Jahre mit Orthovolt-Bestrahlungen behandelt wurde, stellt die Radiotherapie mit Cobalt- 60-Gammastrahlen und mit ultraharten Röntgen-Strahlen seit etwa 1960 eine Routinebehandlung dar.

Teilchenbeschleuniger mit α -Strahlen und Protonen stehen in der Bundesrepublik noch nicht zur Verfügung. Der Vorteil dieser Bestrahlungsmethode ist aber im Vergleich zur konventionellen Strahlentherapie bisher nicht zweifelsfrei erbracht.

Eine primäre Strahlenbehandlung bei Adenomen stellt heute eine Ausnahme dar.

Die Bedeutung der Strahlentherapie liegt vor allem in der postoperativen Nachbestrahlung von chirurgisch nicht erfolgreich behandelbaren Makroadenomen.

Inzwischen hat sich die Indikationsstellung für die Strahlentherapie ziemlich einheitlich herauskristallisiert (LAN-DOLT (1978)⁵⁵). Danach gelten folgende fünf Indikationen:

- 1) Primäre Inoperabilität von seiten des Patienten
- 2) Sehr große inoperable Hypophysenadenome
- 3) Inkomplette Tumorentfernung oder invasives Wachstum
- 4) Peristierende endokrine Sekretion nach Tumorentfernung
(Ausnahme: Histol. gesicherte Prolaktinzellen -Hyperplasie)
- 5) Adenome mit histol. Zeichen eines aggressiven Wachstums oder maligner Entartung

Diese Kriterien decken sich auch mit den Indikationsstellungen für die Radiotherapie bei dem eigenen Krankengut.

Bevor der Effekt der Strahlentherapie bei den einzelnen Tumorarten diskutiert wird, erscheint folgende Feststellung unumgänglich.

Ein Vergleich der eigenen Untersuchungsergebnisse bei den einzelnen Tumorarten mit den zahlreichen Literaturangaben ist nur beschränkt möglich, da in den wenigsten Publikatio-

nen mit Ausnahme der neueren Arbeiten von AUTUNES et al. (1977)⁷, GIOVANELLI et al. (1980)³⁶ und BUCHFELDER (1984)¹⁰ Angaben über die Tumorausdehnung (Klassifikation) gemacht werden. Bei den eigenen Fällen handelt es sich, wie aus der Übersichtstabelle 7 ersichtlich ist, überwiegend um Hypophysenadenome der Tumorklasse 3 und 4, eine Tatsache, die von ausschlaggebender Bedeutung ist.

II) Spezielle Diskussion, Literaturübersicht und Vergleich mit eigenen Ergebnissen

a) Hormonell inaktive Hypophysenadenome

In den Jahren bevor endokrinologische Funktionsstörungen durch Radioimmunoassays erfaßt werden konnten, wurden größere Hypophysentumoren zu der Gruppe der "chromophoben Adenome" gerechnet und in den vorliegenden Statistiken erfaßt. 60 - 70 % der röntgenologisch abnormen Hypophysen (Sella-turcica-Veränderungen) gehörten in diese Gruppe, es sei denn, daß bereits klinische Symptome eine Zuordnung zur Akromegalie, zum Cushing-Syndrom oder zu den Nelson-Tumoren ergab.

Bei diesen Tumoren geht es vor allem um die Beseitigung der raumfordernden Wirkung. Die Beurteilung des Therapieerfolges ist klinisch vor allem durch die Beurteilung der Augensymptome jetzt auch durch CT-Kontrollen möglich. Die Hypophyseninsuffizienz stellt dagegen klinisch wegen der möglichen hormonellen Substitutionsbehandlung kein Problem dar.

Über die Behandlung der chromophoben Adenome finden sich in der Literatur umfangreiche Statistiken mit Angaben der Rezidivfreiheit bzw. Überlebensrate nach mehr oder weniger langer Beobachtungszeit.

Bereits 1961 hat SHELINE⁷⁶ berichtet, daß bei nur operierten Patienten sehr häufig Rezidive nach im Mittel 4 Jahren, bei Schwankungen von 1 - 12 Jahren auftraten. Bei operierten und bestrahlten Patienten mit einer Beobachtungszeit zwischen 12

und 17 Jahren traten die Rezidive durchschnittlich erst nach 9 Jahren auf. 1974 veröffentlichte der gleiche Autor SHE-LINE⁷⁷ eine Sammelstatistik über 140 Fälle von chromophoben Adenomen aus der Universität von Kalifornien, San Francisco, die eine deutliche Überlegenheit der kombinierten Behandlung Operation und Bestrahlung gegenüber der alleinigen Operation zeigte. Die Kontrollen auf Rezidivfreiheit erfolgten weitgehend durch Beobachtung der Gesichtsfeldänderungen und der röntgenologischen Kontrolle der Sella turcica. Pneumoencephalographien und Arteriographien wurden bei begründetem Rezidivverdacht zusätzlich durchgeführt.

Eine Gesamtübersicht über die wichtigste Literatur der Behandlungsergebnisse chromophober Adenome zeigt Tabelle 19. Es kann davon ausgegangen werden, daß die bis jetzt veröffentlichten Arbeiten im Hinblick auf die Beherrschung der raumfordernden Wirkung sehr aussagefähig sind, obwohl bei den heutigen Kenntnissen die Diagnose "chromophobe Adenome" sicher in vielen Fällen revidiert werden muß. Präzise Aussagen über Tumorgroße, histologische Befunde bei einem sehr unterschiedlichen Patientengut werden meist vermißt. Die Diagnostik basiert weitgehend auf klinischen Befunden. Es handelt sich aber - allein schon wegen der Häufigkeit der Patienten mit Augensymptomen - um die Behandlung von Makroadenomen.

Die Aussagen über den Wert der Nachbestrahlung bei Makroadenomen (hormoninaktiver und Makroprolaktinome) sind daher nach aller Wahrscheinlichkeit auch auf die heutige Situation mit der transspenoidalen Mikrochirurgie übertragbar, wo nachweisbar bei Makroadenomen eine komplette Tumorentfernung in der Mehrzahl der Fälle nicht gelingt und die Rezidivrate ohne Nachbestrahlung hoch bleibt. (SERRI et al. 1983).⁷⁵ Nur in der Arbeit von BUCHFELDER (1984)¹⁰ sind die chromophoben Adenome klassifiziert, allerdings nicht nach dem Sy-

Tabelle 19: Literaturübersicht der Rezidivfreiheit bei chromophoben Adenomen in %

Autor	Jahr	Beobachtungs- zeit	R. T.	O. P.	O. P. + R. T.
HEMERSON ⁴⁷	1939	5 Jahre	keine An- gaben	57,5 % (40) 33,0 % (?)	87,0 % (31) 65,0 % (?)
BOUCHARD ⁹	1966	5 - 20 J.	O. P. transphenoidal Dosis 4000-4500 rad Verbesserung d. Visusdefekte	R. T. + O. P. -----	O. P. + R. T. 82,0 % (n=28)
CHANG et al. ¹³	1967	1 - 27 J. 1 - 13 J. 1 - 12 J.	R. T. low dose 3000 - 3300 rad 4000 - 4500 rad	35,0 % 75,0 % (77) 78 %	50,0 % -- (75) 88,0 %
EMANUEL ²³	1966	4 - 5 J.	absolute bereinigte	30,0 % (28)	92,0 % (46)
KRAMER ⁵⁴	1973	5 Jahre	Rezidivfreiheit	? ?	75,0 % (16) 83,0 %
PISTENNA et al. ⁶⁶	1975	5 Jahre	58,6 % (29)	--	81,8 % (5)
EHRLICHMANN ²²	1977	5 Jahre 10 Jahre	87,0 % 87,0 %	-- --	87,0 % zusammen 82,0 % (154)
SHELLENE ⁷⁷	1974	2 Jahre	(insgesamt 140 Fälle)	49,0 % (37) 25,0 % (36) 9,0 % (32)	96,0 % (80) 90,0 % (72) 79,0 % (47)
78	1981	5 Jahre 10 Jahre 15 Jahre 20 Jahre	absolute rez. freie Über- lebensrate	0,0 % (25) 0,0 % (23) 70,0 % (26) 38,0 % (24)	65,0 % (31) 65,0 % (12) 98,0 % (79) 96,0 % (68)
		2 Jahre 5 Jahre 10 Jahre 15 Jahre 20 Jahre	gereinigte (determinate) rez. freie Überlebensrate	100,0 % (18) 93,0 % (15) 100,0 % (5) 14,0 % (21) 0,0 % (16)	65,0 % (31) 65,0 % (12) 98,0 % (79) 96,0 % (68) 86,0 % (43)
BUCHFELDER ¹⁰	1984	4 Mon. - 6 Jahre	Beobachtungszeit durch- schnittlich 30 Mon.	0,0 % (14)	73,0 % (15)
OETTL	1985	3 Mon. - 168 Mon.	Durchschnittl. nach 2 J. Beobachtungszeit nach 5 J. 58 Mon. nach 8 J.	-- -- --	82,5 % (46) 74,0 % (25) 69,0 % (5)

() = Zahl der Fälle

stem von SHELINE (1974).⁷⁷

Es liegen auch fast lückenlose histologische Befunde und ophtalmologische Untersuchungsergebnisse vor. Am wichtigsten erscheinen jedoch bei einer Gesamtzahl von 34 chromophoben Adenomen die in 26 Fällen vor und nach der Strahlenbehandlung angefertigten Computertomogramme, welche ausgezeichnete Vergleichsuntersuchungen zulassen. Vor der Radiotherapie konnte nur in einem Fall computertomographisch kein sicherer Tumor nachgewiesen werden. Nach der Bestrahlung fanden sich 17 x unveränderte Befunde, bei 4 davon jedoch eine veränderte Kontrastmittelspeicherung, was für regressive Veränderungen bzw. zystische Degeneration sprach. Bei 9 Patienten hatte sich der Tumor deutlich verkleinert, nur bei 4 Patienten war im CT eine Tumorprogredienz festzustellen.

Die eigenen Untersuchungsergebnisse bei den hormonell inaktiven H.A. lassen sich am besten mit den von SHELINE (1981)⁷⁸ veröffentlichten Daten (Tab. 19) vergleichen. Er hat bei seinen 140 Fällen zwischen absoluten und gereinigten (determinate) rezidivfreien Überlebensraten unterschieden, ein Vorgehen, welches auch bei den eigenen Untersuchungen zur Anwendung kam. Die besten Ergebnisse zeigen bei ihm die operierten und nachbestrahlten Patienten. Ein Vergleich mit den eigenen Ergebnissen z.B. nach 5 Jahren weist jedoch einen erheblichen Unterschied auf. Während SHELINE (1981)⁷⁸ bei 68 Patienten noch eine rezidivfreie Überlebensrate von 96 % beobachtete, liegt bei 25 eigenen Fällen diese Rate nur bei 74,7 %. Bei SHELINE (1981)⁷⁸ handelt es sich aber um eine primäre Nachbestrahlung nach der 1. Operation, während im eigenen Krankengut häufig erst nach mehrfachen Voroperationen oder beim Rezidiv bestrahlt wurde. Die schlechteren Ergebnisse sind durch die primär negative Auswahl des eigenen Krankengutes erklärbar, da - wie aus Tab. 7 ersichtlich - 20 Fälle der Tumorklasse 3 und 36 Fälle der Tumorklasse 4 jedoch nur 4 Fälle der Tumorklasse 2 und kein Fall der Tumorklasse 1 zugeordnet werden konnten. Bei SHELINE (1981)⁷⁸ fehlen genauere Angaben über die Klassifikation seiner Adenome.

b) HGH-produzierende Hypophysenadenome

Vor ca. 100 Jahren hat MARIE (1986)⁶¹ erstmals über einen klinischen Fall von Akromegalie berichtet.

Die Strahlenbehandlung der Akromegalie war vor Entwicklung der Radioimmunoassays und der Vervollkommnung der transsphe-noidalen Operation die Methode der Wahl, insbesondere beim Fehlen von Gesichtsfelddefekten.

In Tabelle 20 sind die Arbeiten der wichtigsten Autoren, insbesondere die Zahl der Fälle, die Strahlendosis und Beobachtungszeit aufgelistet. Ähnlich wie bei den Prolaktinomen hat sich für die Strahlentherapie der Akromegalie eine ziemlich stark eingeschränkte Indikationsstellung ergeben.

FAHLBUSCH (1983)²⁹ berichtet über 101 operierte HGH-produzierende Hypophysenadenome. Davon hatten 61 % postoperativ normale Wachstumshormonspiegel, 85 % der Patienten mit Mikroadenomen aber nur 33 % mit größeren suprasellär entwickelten Tumoren. FAHLBUSCH (1983)²⁹ empfiehlt die RT daher bei unvollständiger Tumorentfernung und persistierenden Hormonexzessen oder inoperablen Patienten.

Die Wirkung der RT auf den Hormonexzess ist gegenüber den Prolaktinomen wesentlich besser, vor allem nach längerer Beobachtungszeit. So konnte immerhin bei 4 Fällen auf eine postradiologische medikamentöse Behandlung sofort verzichtet, bei weiteren 10 Patienten nach einer Zeit von 1 - 7 Jahren abgesetzt werden, was einer Mindest-Erfolgsquote von ca. 42 % entspricht.

Bei den HGH-produzierenden H.A. sind die Überlebensraten ebenso wie bei den Prolaktinomen von zweitrangigem Interesse, da auch hier bei der Therapie der Einfluß auf den Hormonexzess im Vordergrund steht. Im eigenen Krankengut hatten die Akromegalie-Patienten die besten Überlebensraten. Die durchschnittliche Beobachtungszeit ist auch hier im Vergleich zu der neuesten Arbeit von BUCHFELDER (1984)¹⁰ durchschnittlich 69 Monate, also 40 Monate länger bei einer Schwankungsbreite von 2 - 10 Jahren.

Tabelle 20: Literaturübersicht der Strahlenbehandlung bei Akromegalie

Autor	Jahr	Zahl der Fälle	Strahlendosis	Beobachtungszeit	Bemerkungen
SHELINE, GOLDBERG ⁷⁶ FELDMANN	1971	37, dav. 2 postop.	bei 19 Pat. 35 Gy od. bei 18 Pat. nicht über 33 Gy		Besserung der Gesichtsfelddefekte in 6 von 8 Fällen. 78 % kontrolliert
LAWRENCE, TOBIAS, ⁵⁷ LINFOOT et al.	1970	120	3500 ~ 10000 -Partikel in 12 Tagen	1 - 8 J.	Besserung der Symptome, in 34 % nach 1 Jahr, in 53 % nach 4 Jahren. Rückgang der HGH-Werte.
LAWRANCE, PINSKY ⁵⁸	1971	28	3500 ~ 6500 rad	1 - 4 J.	12 Pat. wurden nach HGH-Bestimmung behandelt. Rückgang unter 10 ng/ml bei 75 %, unter 5 ng/ml bei 58 %
KRAMER ²⁷	1973	29, dav. 4 postop.	4500 rad	1 - 3 J.	Die HGH-Werte waren kurz nach der Bestrahlung ähnlich der vorher erhobenen Werte. 86 % waren klinisch kontrolliert.
WILLIAMS ⁸⁶	1975	6 postop.	?	?	In vier Fällen Rückgang der HGH-Werte z. Norm.
PISTENNA et al. ⁶⁶	1976	19 dav.	5800 rad	1 - 3 J.	Rückgang der HGH-Werte auf ca. 71 %
EASTMAN, GORDEN, ²⁰	1979	47	4000 ~ 5000 rad 1 Pat. 5600 rad	2 - 10 J.	Rückgang der HGH-Werte um 38 - 81 % auf nach 2 J. 5 J. 10 J. Zahl d. Fälle 47 53 16 unter 10 ng/ml 38 % 73 % 81 % unter 5 ng/ml 17 % 42 % 69 %
LINFOOT J. A. ⁶⁰	1979	233	5000 ~ 15000 rad -Partikel	1 - 5 J.	Absinken der HGH-Werte von 99 ng/ml vor der RT auf 12 ng/ml nach 1 Jahr, auf 9 ng/ml n. 2 Jahren, auf 4 ng/ml nach 3 Jahren.
SHELINE ⁷⁸	1979	7 nach Kryothe- rapie	4000 ~ 5000 rad	1 - 3 J.	Rückgang der HGH-Werte bei 2 Fällen, nach 1 Jahr bis unter 10 ng/ml, bei 4 nach 2 J. bis unter 10 ng/ml, bei 4 nach 3 J. normal
GIOVANELLI et al. ³⁶	1980	24	?	1 - 6 J.	Abfall der HGH-Werte bei 66 % unter 10 ng/ml, bei 37 % unter 5 ng/ml
CLARK A.S. et al. ¹⁴	1982	12	?	1 - 4 J.	In allen Fällen Abfall des HGH-Spiegels. Kein Fall von Hypopituitarismus. In allen 12 Fällen Anstieg des PRL-Spiegels nach RT.
BUCHFELDER ¹⁰	1984	11	5000 rad	4 - 24 M.	Abfall der HGH-Werte um 9 % vor Bromocriptin unter 10 ng/ml. Abfall der HGH-Werte um 0 % vor Bromocriptin unter 5 ng/ml
OTTLE	1986	33	5000 rad	2 - 10 J.	Ohne Bromocriptinbehandlung normalisiert nach 1 Jahr 5 Fälle, nach 5 Jahren 8 Fälle nach 7 Jahren 1 Fall, zus. 42 %

c) Prolaktinproduzierende Hypophysenadenome

Seitdem 1971 die Existenz des Prolaktins beim Menschen gesichert und in den folgenden Jahren die endokrinologischen Untersuchungen durch Radioimmunoassays möglich wurden, hat sich nicht nur die Diagnostik sondern auch die Therapie der prolaktinproduzierenden Tumoren grundlegend geändert. Nach Entdeckung der Ergotalkaloiden, einer Gruppe von Pharmaka, die in der Lage sind, den Prolaktinspiegel entscheidend zu senken und, wie sich später herausstellte, auch einen positiven Einfluß auf die Rückbildung sowohl der Makro- als auch der Mikroprolaktinome hatte, wurde die schon durch die Fortschritte der Chirurgie bereits in den Hintergrund getretene Strahlentherapie weiter eingeschränkt. SEKI (1975)⁷⁴ war wohl der erste, der über die erfolgreiche Senkung des Prolaktinspiegels mit dem damals noch unter der Versuchs-Nr. CB 154 laufenden Bromocriptin (Handelsname: Pravidel) berichtete. Weitere Dopaminagonisten wie Lisurid (Handelsname: Dopergin) kamen hinzu. Über die Substanzen Meterlogin, Mesulgerin und Pergolid laufen noch klinische Untersuchungen. Die Euphorie der medikamentösen Behandlung hat sich soweit gesteigert, daß SPARK et al. (1982)⁷⁹ die überspitzte und provokatorische Frage "Requiem for pituitary surgery" als Überschrift ihrer Arbeit über die Rückbildung von Hypophysentumoren und der Hyperprolaktinämie durch Bromocriptin wählten.

SHELINE (1981)⁷⁸ stellt in einer Übersicht die Erfahrungen mehrerer Autoren bei der Strahlentherapie von Prolaktinomen, allerdings meist nur von wenigen Fällen, zusammen. KLEINBERG, NOEL und FRANTZ (1977)⁵³ bestrahlten von 23 Fällen 8 Patienten und erreichten einen Prolaktinabfall von 74 %. SAMAN-LEAVENS und JESSE (1977)⁷² konnten nur über zwei Fälle berichten, von denen einer nach drei Jahren normale PRL-Werte hatte, bei dem anderen blieben die PRL-Werte vier Jahre nach der Bestrahlung erhöht.

GOMEZ, RAYES und FAIRMANN (1977)³⁹ beobachteten bei 8 be-

strahlten Fällen eine Rückbildung des Serumprolaktins um 62%. Ebenfalls in 8 Fällen, die operiert und nachbestrahlt wurden, sahen AUTUNES et al. (1977)⁷ eine Abnahme von 87 %. Diese Autoren gaben erstmals eine Gradeinteilung an: 6 Fälle Grad 1 und 2, 2 Fälle Grad 3 und 4. Von den sechs nur bestrahlten Fällen, von welchen 3 die Grade 1 und 2, die weiteren 3 die Grade 3 und 4 hatten, konnte Besserung um 93 % gefunden werden. v. WERDER K. et al. (1978)⁸³ berichten über 77 Patienten mit prolaktinproduzierenden Tumoren, von denen 50 operiert und 13 wegen postoperativ erhöhten Prolaktinspiegeln zwischen 2 500 und 120 000 $\mu\text{E/ml}$ mit der üblichen Dosis (5 000 rad 18 MeV) nachbestrahlt wurden. Die Strahlenbehandlung war vor allem bei großen Prolaktinomen mit suprasellärer Ausdehnung indiziert. Es konnte gezeigt werden, daß das Ausmaß des Tumors mit den basalen Prolaktinwerten korreliert. Die bestrahlten Patienten wurden allerdings nur zwei Jahre nachbeobachtet. In dieser Zeit sank nur in einem von zwei Fällen der Prolaktinspiegel unter 50 % des Ausgangswertes. Bei den übrigen 11 Patienten war kein signifikanter Unterschied gegenüber den Werten vor der Strahlentherapie erkennbar. Dies war für die Autoren der Anlaß, alle Patienten, die postoperativ und nach Bestrahlung erhöhte PRL-Werte hatten, mit Bromocriptin nachzubehandeln. SHELIN selbst (1981)⁷⁸ kann nur vier Fälle mit gleichzeitiger Operation und Bestrahlung (1 Pat. Grad 1 und 2, 3 Pat. Grad 3 und 4) hinzufügen, die eine Besserung von 50 % des PRL-Wertes aufwiesen. BUCHFELDER (1984)¹⁰ berichtete bei einer Beobachtungszeit von drei Monaten bis 4 Jahren über 23 Fälle, die operiert und bestrahlt wurden. Nur bei einem Patienten wurde der PRL-Spiegel normalisiert, bei einer weiteren Patientin ließ sich im Laufe von 4 Jahren eine stetige Abnahme des PRL-Spiegels feststellen. Alle übrigen zeigten keine befriedigenden Ergebnisse hinsichtlich des Hormonexzesses, wenn auch bei 11 seiner Patienten innerhalb der ersten zwei Monate ein Absinken der PRL-Werte gegenüber dem postoperativen Befund beobachtet werden konnte. Achtmal wur-

de nach einem anfänglichen Absinken ein Wiederanstieg gefunden.

GOMEZ (1977)³⁹ erklärt dies als Ausdruck einer akuten Zellschädigung durch die Bestrahlung und deutet den langsam über Jahre sich hinziehenden Abfall der PRL-Werte als eine Folge des chromosomalen Wirkungsmechanismus. Möglicherweise tritt aber durch die Bestrahlung bei einer stärkeren Empfindlichkeit des Hypothalamusgewebes gegenüber dem Hypophysengewebe ein PIF-Mangel und damit ein Anstieg des Prolaktins auf (v. WERDER, RIOSK (1984),⁸⁵ ALTHOFF (1985)).³

V. Werder et al. (1978)⁸³ berichten über den Effekt der Strahlentherapie auf den Prolaktinspiegel. Bei 9 von 18 medikamentös behandelten Patienten gelang es, die PRL-Werte zu normalisieren. Dagegen gelang es nicht bei einem dieser 18 Patienten, ein Ansteigen des PRL-Spiegels ohne Bromocriptin zu verhindern. Langfristig ließen sich nur 2 Patienten über 4 Jahre verfolgen, wobei ein langsamer Abfall des Prolaktinspiegels nachweisbar war. Bei 14 Patienten wurden zur Klärung des Effekts der Strahlentherapie Bromocriptin-Auslaßversuche durchgeführt, die im allgemeinen einen erneuten Anstieg der PRL-Werte zeigten. Allerdings waren bei 9 Patienten innerhalb von 2 - 4 Jahren die Prolaktinspiegel gegenüber den Werten vor der Radiotherapie niedriger.

Eine der jüngsten Arbeiten stammt von GROSSMANN et al. (1984),⁴² welcher 36 Frauen mit Prolaktinomen einer Megavolt-Strahlentherapie zwischen 4 MeV und 15 MeV bei einer Gesamtdosis von 4500 rad in Verbindung mit einer Verabreichung von Dopaminagonisten unterzog.

16 Patienten werden als Makroprolaktinome eingestuft. 25 von 29 Patienten mit Kinderwunsch wurden schwanger, ohne daß eine Tumorvergrößerung während der Schwangerschaft auffiel. In 26 Fällen wurde nach dem Absetzen der Bromocriptinbehandlung ein Abfall der Serumprolaktinwerte, bei 8 Patienten sogar eine Normalisierung erreicht. Die Behandlung wurde nach 1 - 11 Jahren - im Mittel 4,2 Jahre - abgesetzt.

Übereinstimmend kommen die zitierten Autoren zu der Erkenntnis, daß die bisherigen Daten und die relativ kurze Beobachtungsdauer noch keine endgültige Aussage über die Rolle der Strahlentherapie zulassen. Die eigenen Untersuchungen decken sich weitgehend mit den Angaben der vorliegenden Literatur. Danach konnte nur 1 Patient (Fall Nr. 30) ohne medikamentöse Behandlung trotz leicht erhöhter PRL-Spiegel bleiben. Bei einem weiteren normalisierten sich die PRL-Spiegel erst nach drei Jahren (Fall Nr. 40). Dagegen stiegen noch 12 Jahre nach der Bestrahlung nach Absetzen des Bromocriptins bei einer Patientin die PRL-Spiegel erneut leicht an. Trotz medikamentöser Behandlung konnte bei 8 Patienten eine Normalisierung des PRL-Spiegels nicht erreicht werden.

Die Überlebenswahrscheinlichkeit ist bei den Prolaktinomen - wie bereits erwähnt - von zweitrangiger Bedeutung, da der therapeutische Effekt auf die Prolaktinämie und die damit verbundenen Symptome im Vordergrund steht. Bei der statistischen Auswertung des eigenen Krankengutes stehen die Prolaktinome in den Überlebenswahrscheinlichkeitskurven an zweiter Stelle nach den Akromegalie-Patienten (Abb. 14). Das Fehlen gleichartiger Kurven in der Literatur lassen Vergleiche nicht zu. Dagegen ist die durchschnittliche Beobachtungszeit des eigenen Krankengutes mit 90 Monaten und einer Schwankungsbreite von 1 - 17 Jahren doch relativ lang und übertrifft die durchschnittliche Beobachtungszeit in der neuesten Arbeit von BUCHFELDER (1984)¹⁰ um 63 Monate (Tab. 18).

Bei dem gegenwärtigen Stand der Kenntnisse ergibt sich für das therapeutische Vorgehen bei Prolaktinomen auf alle Fälle ein ziemlich genau festgelegter Stufenplan (HESCH und WAGNER 1982,⁴⁸ v. WERDER, FAHLBUSCH und RIOSK 1982,⁸⁴ FAHLBUSCH und BUCHFELDER 1985).³²

1) Auf eine operative Exploration bei völlig normaler Sella und bei Prolaktinspiegeln um 4000 $\mu\text{E}/\text{ml}$ kann verzichtet werden, falls keine akuten Symptome zum sofortigen operativen Eingreifen zwingen. Ein primärer Behandlungsversuch mit Dopamin-Agonisten ist angezeigt.

2) Bei nachgewiesener Tumorreduktion durch Dopamin-Agonisten und ungenügender Suppression der PRL-Spiegel kann bei fehlendem Kinderwunsch und fehlendem Hypogonadismus unter Fortsetzung der medikamentösen Behandlung und weiterer radiologischer Kontrolle zugewartet werden.

3) Eine transssphenoidale Mikroadenektomie führt rasch zu einer Normalisierung des PRL-Spiegels. So wurden z.B. 8 Jahre nach der Operation bei 2/3 der Patienten noch normale PRL-Spiegel gefunden. Nach Bromocriptin-Behandlung kommt es allerdings auch nach bis zu 8-jähriger Beobachtung bei Auslaßversuchen zu einem erneuten Anstieg. Ein operatives Vorgehen bei Mikroadenomen ohne klinische Symptomatik ist nicht unbedingt indiziert.

4) Bei Makroprolaktinomen ist ein medikamentöser Behandlungsversuch nur erlaubt, wenn keine akuten Gesichtsfelddefekte bestehen. Zwar lassen sich diese manchmal auch durch Dopamin-Agonisten bessern (DEROME et al. 1979),¹⁸ rezidivieren aber nach Absetzen des Medikamentes sehr rasch. Durch die Operation wird im allgemeinen eine rasche und auffallende Besserung der Gesichtsfeldeinschränkung erreicht (FAHLBUSCH, MARGUTH 1983).²⁹ Die durch Operation erreichte Senkung des Prolaktinspiegels ist aber äußerst unbefriedigend (FAHLBUSCH in DEROME et al. 1980),²⁷ BUCHFELDER (1984).¹⁰

5) Bei erneutem Adenom-Wachstum, incompleter Entfernung, persistierender Prolaktinämie, histologisch proliferierender Wachstumstendenz oder Malignität ist die Nachbestrahlung indiziert.

d) ACTH-produzierende Hypophysenadenome und Nelson-Tumoren

1912 berichtete CUSHING¹⁵ erstmals über eine erfolgreiche Bestrahlung der Hypophyse bei einem Fall von Cushing-Syndrom. In der folgenden Zeit erschienen weitere zahlreiche Berichte, allerdings meist nur über wenige Fälle (s. SHELINE 1981).⁷⁸ Obwohl in Nordamerika die meisten Fälle transsphe-noidal operiert werden, bleibt immer noch eine kleine Zahl von inoperablen Patienten übrig, die wegen der geringen Komplikationsrate einer Strahlentherapie oder einer bilateralen Adrenalectomie, die weniger schwerwiegende Folgen als die Hypophysektomie hinterläßt, unterzogen werden (SHELINE 1981,⁷⁸ FAHLBUSCH et al. 1985).³¹ Letzterer operierte in der Zeit von 1970 - 1983 88 Fälle, bei denen in vier Fällen trotz entsprechender praeoperativer endokrinologischer Befunde kein Adenom gefunden wurde. Von den restlichen 84 Patienten zeigten nur 74 eine klinische und endokrinologische Rückbildung. Kein Patient wurde einer Nachbestrahlung unterzogen. Von folgenden Autoren wurde über Strahlenbehandlungen von Patienten mit Cushing-Syndromen berichtet:

DOHAN et al. (1957)¹⁹ über 12 Fälle

HEUSCHELE and LAMPE (1967)⁴⁹ über 16 Fälle

ORTH und LIDDLE (1971)⁶⁴ über 44 Fälle

EDMONDS-SIMPSON and MEAKIN (1972)²¹ über 15 Fälle

JENNINGS-LIDDLE and ORTH (1977)⁵⁰ über 15 Fälle

LINFOOT (1979)⁶⁰ über 74 Fälle mit α -Teilchen-Bestrahlung.

Bei der Verschiedenartigkeit des Krankengutes und lückenhaften Angaben und manchmal nur sehr kurzen Beobachtungszeiträumen läßt sich eine eindeutige Aussage über den Effekt der Strahlentherapie nicht machen.

Bei LINFOOT (1979),⁶⁰ der mit α -Teilchen bestrahlte, haben sich bei fehlender Angabe des Tumorstadiums 85 - 86 % der Cushing-Patienten gebessert, während bei den übrigen Autoren die prozentuale Besserung zwischen 50 - 80 % schwankt. Die beobachtete Remissionszeit variierte zwischen wenigen Mona-

ten und mehreren Jahren. Das Cushing-Syndrom des Kindes scheint besser auf eine Strahlenbehandlung zu reagieren als das des Erwachsenen, da die das Krankheitsbild auslösenden Adenome bei Kindern meist klein sind.

Die nur geringfügig besseren Behandlungsergebnisse durch die α -Teilchen-Bestrahlung müssen nach SHELINE (1981)⁷⁸ mit einer erhöhten behandlungsbedürftigen Hypophyseninsuffizienz bezahlt werden.

Der Platz einer Strahlentherapie bei der Behandlung und Vorbeugung der Nelson-Tumoren ist umstritten. Die Häufigkeit des Auftretens eines Nelson-Syndroms bei Patienten, welche eine Adrenalektomie hatten, liegt etwa bei 10 %. LINFOOT (1979)⁶⁰ behandelte 15 Fälle von Nelson-Tumoren mit α -Teilchen-Bestrahlung, davon 9 nur mit Strahlentherapie und 6 postoperativ. Er berichtet über einen Rückgang der Pigmentierungen und der ACTH-Werte. Eine Normalisierung der ACTH-Werte war aber sehr selten. Ein Patient entwickelte eine supraselläre Ausdehnung und starb, ein weiterer hatte sechs Monate nach der Behandlung ein Rezidiv oder eine strahlenbedingte Nekrose. LINFOOT empfiehlt die Strahlentherapie nur bei unvollständiger Tumorentfernung oder persistierenden ACTH-Werten, womit er bereits auch in der heute noch üblichen Linie liegt.

BUCHFELDER (1984)¹⁰ berichtet in seiner Dissertation von 5 Patienten mit Nelson-Tumoren von denen einer nach 2,5 Jahren am Tumor starb. Die vier weiteren damals noch lebenden Patienten konnten in der eigenen Arbeit weiter verfolgt werden. Der damals nach 1-jähriger Beobachtungszeit noch als beschwerdefrei bezeichnete Patient ist inzwischen 2 Jahre und 8 Monate nach der Strahlentherapie wahrscheinlich am Tumor bei stark erhöhten ACTH-Werten verstorben (Fall Nr. 4). Auf die ACTH-Werte hatte die Therapie nur einen senkenden, keinen normalisierenden Einfluß. Lediglich bei drei Patienten gingen die Pigmentierungen zurück.

e) TSH-produzierende Hypophysenadenome

Über TSH-produzierende Hypophysenadenome finden sich in der Literatur bei der Seltenheit dieser Tumorart verständlicherweise nur spärliche Berichte. FAHLBUSCH R., BUCHFELDER M. und SCHRELL U. (1985)³⁰ berichten über vier Fälle von TSH-produzierenden Hypophysenadenomen, bei denen in zwei Fällen nach Operation von Mikroadenomen der TSH-Exzess beseitigt werden konnte. BUCHFELDER (1984)¹⁰ beobachtete einen TSH-produzierenden Hypophysentumor, der im speziellen Teil der eigenen Arbeit als Fall Nr. 1 ausführlich referiert wurde. Die Patientin ist nun bei gutem Allgemeinbefinden ohne Verabreichung von Thyreostatika 5 1/2 Jahre nach RT. rezidivfrei. Auch bei der zweiten selbstbeobachteten Patientin ergibt sich trotz Verschlechterung des Allgemeinzustandes bei weitgehend normalisierten Hormonspiegeln kein Anhaltspunkt für ein Rezidiv.

III. Strahlenschäden

Vor allem in der älteren Literatur finden sich wiederholt Hinweise auf Schädigungen durch die Strahlentherapie. So berichten GOLDBERG et al. (1963)³⁸ bei 75 bestrahlten Patienten über zwei Fälle von Sarkomen, die einmal nach 10 und einmal nach 20 Jahren aufgetreten sind. Danach folgen Veröffentlichungen von angeblich strahlenbedingten Sarkomen, allerdings viele Jahre nach der Therapie von GREENHOUSE (1964),⁴¹ WALTZ T. A. and BRUNNWEIL B. (1966),⁸¹ RUBINSTEIN (1972)⁶⁹ sowie POWELL, MARSHALL, IGNEZZI (1977).⁶⁷ Von den 14 referierten Fällen hatten allerdings 7 Patienten mehrmalige Bestrahlungen mit teilweise ungewöhnlich hohen Dosen erhalten. Trotzdem muß man diesen Berichten sehr skeptisch gegenüber stehen, da Sarkome auch bei nicht bestrahlten Patienten beschrieben wurden. Schon 1932 konnte ATKINSON⁵ bei 248 Autopsien von Akromegalie-Fällen 43 als "Sarkome" inter-

pretierte Tumoren überblicken. 33 dieser Fälle waren vor 1907 und 10 zwischen 1910 und 1922 beobachtet worden. Wenn man bedenkt, daß um diese Zeit die Strahlenbehandlung noch eine große Ausnahme darstellte, so muß man doch sehr an eine spontane Entwicklung denken oder Zweifel an der exakten Diagnose haben. Auf alle Fälle konnten in den letzten etwa 10 Jahren keine weiteren Veröffentlichungen über strahleninduzierte Hypophysensarkome gefunden werden. GOLDBERG³⁸ et al. nahm schon 1963 eine Frequenz von weniger als 1 % an. Ebenso selten dürfte auch die als Strahlenfolge beschriebene Hirngewebsnekrose sein. Einzelfälle stammen von ALMQUIST et al. (1964),² dessen Patienten 50 Gy erhalten hatten. MARTINS et al. führt 1977⁶² zwei Fälle an, die 66 und 67 Gy erhalten hatten, während ARIZISTABAL et al. (1977)⁴ und FUKANACHI et al. (1982)³⁵ ebenfalls über einzelne Patienten mit verabreichten Strahlendosen zwischen 49 und 50 Gy berichten. Autopsisch sichern konnte LANDOLT (1980)⁵⁶ bei zwei Patienten Radionekrosen im Temporallappen und Hypothalamus. Dagegen wurden von EMANUEL (1966),²³ KRAMER (1973),⁵⁴ PISTENMA et al. (1976)⁶⁶ bei insgesamt 343 Fällen und bei SHELINE (1981)⁷⁸ bei weiteren 115 Patienten kein Auftreten einer Hirngewebsnekrose beobachtet. Im eigenen Krankengut kann ebenfalls über keinen sicheren Fall von Hirngewebsschädigung berichtet werden. Nur bei einer Akromegalie-Patientin mußte die Bestrahlung wegen Hirndrucksymptomen nach 40 Gy abgebrochen werden. Diese Patientin ist am Rezidiv verstorben. Die in einem anderen Fall fortschreitende Hirnatrophie mit Cerebralsklerose und die bei einem weiteren Patienten beobachteten hirnorganischen Anfälle nach Strahlenbehandlung können nicht mit Sicherheit auf die Therapie zurück geführt werden. Unter den wegen chromophober Adenome nachbestrahlten Patienten wurde einmal, etwa ein Jahr nach der Beobachtung, eine generalisierte Minderdurchblutung der linken Hemisphäre mit Hemiparese rechts gefunden, ohne daß auch hier ein sicherer Zusammenhang mit der Behandlung erhoben werden konnte. Ob eine bei einem 50-jährigen Mann aufgetretene Ver-

langsamung und Antriebsverminderung nach der Bestrahlung im Zusammenhang mit der Behandlung steht, ist ebenso unsicher wie die Hörverschlechterungen bei zwei weiteren Fällen. Auch die in den Krankenblättern vermerkte Halbseitenparese, welche bei einem Patienten 2 Jahre nach Strahlenbehandlung auftrat, darf wohl kaum als strahlenbedingt angesehen werden, da bei diesem Patienten ein ausgedehntes Rezidiv vorlag. Nur der Fall (Nr. 131) einer drei Jahre nach der Bestrahlung auftretenden diffusen Hirnstammschädigung kann möglicherweise strahlenbedingt sein, obwohl auch hier ein Zusammenhang unwahrscheinlich ist, da der Hirnstamm nicht im Feld lag.

Dagegen scheinen die Strahlenwirkungen auf das empfindliche Chiasma opticum schon eher möglich und bedürfen einer sorgfältigen Kontrolle. In Tabelle 21 sind die wichtigsten diesbezüglichen Hinweise aus der Literatur nach BUCHFELDER (1984)¹⁰ und seine eigenen Fälle zusammengestellt. Es scheint, daß das Auftreten von Strahlenschäden am Nervus opticus und Chiasma opticum sowohl von der Gesamtdosis als auch der Dosisfraktionierung abhängt. BUCHFELDER (1984)¹⁰ konnte bei der heute üblichen Einzeldosis von 2 Gy und einer Gesamtdosis von 50 Gy, wie sie auch bei dem eigenen Krankengut angewandt wurde, in 10 % der bestrahlten Fälle eine Verschlechterung des Gesichtsfeldes und des Sehvermögens finden, ohne daß im Computertomogramm Zeichen einer Tumorgredienz nachzuweisen waren. Im eigenen Krankengut finden sich nur 21 Fälle, die vor der Bestrahlung keine Sehstörungen hatten. Auch nach der Bestrahlung blieben diese Patienten von Verschlechterungen verschont. Bei den übrigen Patienten mit weit fortgeschrittenen sich suprasellär ausdehnenden Hypophysenadenomen konnten zwar nach der Strahlentherapie Verschlechterungen festgestellt werden, die aber nur ganz vereinzelt nicht durch die Progredienz oder Persistenz des Tumors zu erklären waren und somit möglicherweise auf die Strahlenbehandlung zurückzuführen sind. Auch hier

Tabelle 21: Strahlenschäden am Chiasma opticum und den Nervi optici. Eine Literaturübersicht nach BUCHFELDER (1984)¹⁰

Autor	Dosis		Inzidenz einer Strahlenschädigung	
Arizistabal (1977)				
Gesamtdosis	46	Gray	0 /	96
Gesamtdosis	46	Gray	4 /	26
Einzelosis	2.2	Gray	2 /	106
Einzelosis	2.2	Gray	2 /	16
Harris u. Levene (1976)				
Einzelosis	2.5	Gray	0 /	27
Einzelosis	2.5	Gray	5 /	28
Kramer (Zit.nach Sheline)				
Akromegalie	50	Gray	3 /	42
"Chromophobe Tu."	45	Gray	0 /	190
Sheline (1981)				
Einzelosis	2.0	Gray	0 /	180
Einzelosis	2.25	Gray	1 /	1
Atkinson (1979)				
Akromegalie	45	Gray	4 /	23
Eigene Fälle	50	Gray	7 /	75

ist der Beweis schwer anzutreten, da auch das Computertomogramm allein keine 100 %-ig sicheren Aussagen über die Progression des Tumors zuläßt. In 4 Fällen ließ sich im CT kein Resttumor mehr nachweisen, sodaß hier die Möglichkeit einer Strahlenschädigung in Betracht gezogen werden muß.

Ähnlich verhält es sich mit möglichen Auswirkungen der Strahlentherapie auf die hormonelle Funktion der Hypophyse. Auch hierüber finden sich in der Literatur zahlreiche Hinweise, die ebenfalls von BUCHFELDER (1984)¹⁰ in Verbindung mit seinen eigenen Ergebnissen zusammengestellt wurden. Auf die Schwierigkeit, bei einer Zunahme der Hypophyseninsuffizienz zwischen einer Tumorprogredienz und einer Strahlenschädigung zu unterscheiden, wurde bereits hingewiesen. Nach den eigenen Beobachtungen (Tab. 17) nahm zwar die Zahl der hormonell nach der Bestrahlung substituierten Patienten zu, vor allem die Häufigkeit einer sek. Hypothyreose und eines sek. Hypogonadismus, während die Substitution mit Hydrocor-

tison rückläufig war und die Behandlung mit Minirin als Folge einer Hypophysenhinterlappeninsuffizienz sogar stark abnahm. Auch die Dosierung der einzelnen Hormone und die Verwertung der endokrinologischen Befunde läßt nur beschränkte Aussagen zu, da die Untersuchungen manchmal kurz nach Einnahme von Hormonen gemacht wurden oder Angaben der Patienten über Zeitpunkt und Menge der eingenommenen Präparate nicht zu erhalten waren. Häufig wurden auch mehrere Jahre nach der Bestrahlung überhaupt keine hormonellen Kontrolluntersuchungen mehr durchgeführt. Bei der Problemlosigkeit der hormonellen Substitution dürfte die aufgeworfene Frage einer Strahlenschädigung überhaupt in den Hintergrund treten. Somit kann also festgestellt werden, daß auf eine indizierte Nachbestrahlung aus Angst vor möglichen Strahlennebenwirkungen oder Strahlenschäden nicht verzichtet werden darf.

IV. Ausblick für die Zukunft

Wie sich aus den eigenen Untersuchungen ergibt, ist die Heilungsrate bei großen Adenomen der Tumorklassen T_3 und T_4 trotz des Einsatzes aller therapeutischen Möglichkeiten auch heute noch relativ unbefriedigend. Wie bei allen Tumoren muß also auch hier die Forderung nach einer Verbesserung der Frühdiagnostik erhoben werden.

Beim geringsten klinischen Verdacht, wie z.B. Cyclusstörungen bei der Frau, Libido- und Potenzschwäche beim Mann, Veränderungen des Habitus und äußeren Aussehens, Zeichen der hypophysären Insuffizienz sollte von der Möglichkeit der endokrinologischen Diagnostik und von der Computertomographie mehr Gebrauch gemacht werden. Vielleicht gelingt es durch die Kernspintomographie die Diagnose kleinster intrasellärer Hypophysenadenome noch zu verbessern. Für die Augenärzte sollte jede unklare Sehstörung zu einem vermehrten Einsatz der Perimetrie Anlaß geben. Gerade Sehverschlechterungen und Gesichtsfeldausfälle sind, wenn sie

nicht zu lange bestanden, durch Operation oder gegebenenfalls medikamentöse Therapie noch beschränkt rückbildungsfähig. Gerade deshalb erscheint die Verhinderung von Gesichtsfelddefekten durch Verbesserung der Frühdiagnostik besonders wichtig.

Während hormonell aktive H.A. häufig auf Grund der hormonellen Überfunktion schon frühzeitig entdeckt werden, ist die Frühdiagnose der hormonell inaktiven H.A. besonders schwierig und meistens erst bei Auftreten von Verdrängungserscheinungen möglich. So hatten von den selbst beobachteten 60 hormonell inaktiven H.A. bereits 59 mehr oder weniger stark ausgeprägte Visusstörungen.

Die Substituierung des Hypopituitarismus bereitet heute keine Probleme mehr und ist eine Frage der Dosierung. Man sollte also die durch frühzeitige Operation möglichen Ausfallerscheinungen nicht überbewerten. Vielleicht kann auch eine Verbesserung der Verträglichkeit von Dopamin-Agonisten und damit weiterer Einsatz auch in hoher Dosierung die Aussichten bei der Behandlung von hormonaktiven Hypophysenadenomen neue Impulse bringen.

Ob auch durch technische Verbesserungen bei der Strahlentherapie die Erfolgsquote angehoben werden kann, wird sich erst durch Vergleichsuntersuchungen nach mehreren Jahren ermitteln lassen.

G. Zusammenfassung

Von den in der Zeit von 1970 - 1984 in der Radiologischen Universitätsklinik München wegen Hypophysenadenomen bestrahlten 140 Patienten konnten 134 Fälle retrospektiv erfaßt werden, davon zwei TSH-produzierende Hypophysenadenome, sieben ACTH-produzierende Hypophysenadenome (darunter 6 Nelson-Tumoren), 32 Prolaktinome, 33 Akromegalien und 60 hormonell inaktive Hypophysentumoren. Insgesamt wurden nur 8 Patienten primär bestrahlt, alle übrigen waren vorher ein- oder mehrere Male operiert worden. Nach der Klassifikation handelte es sich meist um bereits weit fortgeschrittene Tumoren (T_3 / T_4), wobei nur 17 Patienten der Tumorklasse 2, 53 Patienten der Tumorklasse 3 und die Mehrzahl von 64 Patienten der Tumorklasse 4, jedoch kein Patient der Tumorklasse 1 zugeordnet werden konnte.

Die Altersaufteilung zum Zeitpunkt der 1. Bestrahlung zeigt bei den Männern einen Gipfel zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr, bei den Frauen zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr.

Die durchschnittlichen Beobachtungszeiten konnten bei allen Tumorarten gegenüber der letzten Arbeit von BUCHFELDER (1984)¹⁰ wesentlich übertroffen, meistens über das Doppelte verlängert werden. Trotzdem erscheint vor allem bei jüngeren Patienten eine weitere Ausdehnung empfehlenswert.

Das gesamte Krankengut wurde hinsichtlich der Überlebenswahrscheinlichkeit nach der Methode von KAPLAN und MEIER (1958)⁵² ausgewertet. Bei der Auswertung wurde

- a) zwischen der Beurteilung des morphologischen Tumorverhaltens (Klinik, Augensymptome, CT-Untersuchungen, Sella-Aufnahmen)
- b) zwischen der Beurteilung des Verhaltens der Hormonspiegel bei hormonaktiven Tumoren unterschieden.

Für die Beurteilung des progressionsfreien Überlebens wurden nur die Aussagen über den Tumor und seine raumfordernde Wirkung berücksichtigt, wobei das Verhalten der Hormonspiegel bei den einzelnen hormonaktiven Tumoren (Akromegalie, M. CUSHING und Nelsontumoren, Prolaktinome, TSH-prod. Tumoren) speziell untersucht wurde.

Dabei ergab sich für die 134 Patienten mit H. A. eine korrigierte progressionsfreie Überlebensrate von

91,8 %	1 Jahr nach RT	(s = 1,8 %)
84,3 %	3 Jahre nach RT	(s = 3,0 %)
78,3 %	5 Jahre nach RT	(s = 3,8 %)
74,3 %	8 Jahre nach RT	(s = 4,6 %)

Aufgeschlüsselt nach dem Geschlecht (69 weiblich, 65 männlich) ist die Prognose bei Frauen und Männern nicht verschieden.

Für die Indikation zur Strahlenbehandlung konnten mehrere unterschiedliche Anzeigestellungen bei demselben Fall gleichzeitig vorliegen. Bei der Auswertung der Überlebensraten wurden jedoch nur 2 Gruppen unterschieden: postoperativ bestrahlte Patienten und Patienten mit Rezidiv ohne erneute Operation. Dabei zeigt die postoperativ bestrahlte Gruppe eine bessere Verlaufskurve als die nur rezidivbestrahlte Gruppe. Dies erscheint auch durchaus verständlich, da sich in der ersten Gruppe auch die Patienten mit persistierender Hormonaktivität oder nur fraglich vollständig entfernten Tumoren, d.h. sehr kleinen Tumorresten finden.

Da in den beiden genannten Gruppen die primär bestrahlten Patienten nicht enthalten sind und wegen der geringen Zahl statistisch auch nicht ausgewertet werden konnten, werden ihre Krankheitsverläufe kasuistisch geschildert.

Wie zu erwarten, zeigte die Auswertung der Überlebensrate getrennt nach Tumorklassen das beste Ergebnis bei T_2 und das schlechteste bei T_4 . So betrug z.B. die progressionsfreie Überlebensrate nach Therapiebeginn bei

T₂ 94,1 % (s = 5,7 %) nach 5 Jahren

T₃ 80,3 % (s = 6,6 %) nach 5 Jahren

T₄ 70,8 % (s = 6,7 %) nach 5 Jahren

Hinsichtlich der Histologie konnte eine Einstufung bei der Auswertung nur nach den wichtigsten Kriterien erfolgen, so daß nur 6 Gruppen gebildet wurden, von denen die Gruppe der 5 basophilen H. A. wegen der geringen Fallzahl nicht gesondert erfaßt wurde.

Die restlichen 129 Fälle verteilten sich auf

15 amphophile,

20 eosinophile,

27 chromophobe H. A. sowie

46 Mischtypen. Unter die

21 X-Typen kamen alle Patienten ohne histologischen Befund (primär bestrahlte Patienten), Fälle mit nicht sicher definierbarem Befund, maligne Veränderungen, fetale H. A. u.s.w. Ein wesentlicher Unterschied im progressionsfreien Überleben findet sich dabei nicht. Nur die X-Typen hatten eine etwas schlechtere Verlaufskurve, was auf Grund des in dieser Gruppe erfaßten Krankengutes verständlich ist.

Im Hinblick auf die Hormonaktivität ließ die Strahlentherapie unterschiedliche Wirkungen erkennen. So zeigte sich bei den 2 TSH-produzierenden Tumoren kein nachhaltiger Einfluß auf die Hormonsekretion, bei 1 Patienten wurde sogar die Thyreodektomie erforderlich.

Bei den ACTH-prod. Tumoren konnte durch die Bestrahlung nur eine Senkung, in keinem Fall eine Normalisierung der Hormonspiegel erreicht werden.

Die Beurteilung der Strahlenwirkung hinsichtlich der Prolaktinämie war schwierig, da bereits 19 Patienten vor der Bestrahlung und 27 Patienten nach der Bestrahlung medikamentös behandelt wurden. Nur bei einem Patienten kam es nach der Strahlenbehandlung und bei einem weiteren nach drei Jahren ohne medikamentöse Behandlung zur Normalisierung. Selbst nach 12 Jahren hatte ein Patient nach Absetzen der Hormonbehandlung wieder ansteigende Werte. Somit darf durch

die Strahlenbehandlung nur selten eine Normalisierung, häufiger jedoch eine senkende Wirkung auf die Prolaktinämie erwartet werden, wobei diese Effekte erst nach Jahren eintreten. Deutlich besser war die Wirkung der RT auf den Hormonexzess bei den Akromegalien. Hier wurde ein Erfolg bei mindestens 42 % der Patienten bei Beurteilung der Hormonspiegel beobachtet.

Nach der Strahlentherapie konnte eine Verschlechterung der ophthalmologischen Befunde in insgesamt 18 Fällen nachgewiesen werden, wobei nur in 4 Fällen keine Tumorprogression gefunden werden konnte, so daß hier eine Strahlenschädigung möglich ist.

Auch die hypophysäre Insuffizienz, die in der Mehrzahl der Fälle bereits vor der Strahlentherapie vorhanden war, zeigte nur eine mäßige, für die Praxis kaum ins Gewicht fallende Veränderung. Die klinischen Symptome blieben weitgehend unverändert.

Schwere Strahlenschäden außer den fraglichen ophthalmologischen Schäden konnten nicht sicher nachgewiesen werden. Die wenigen nach der Strahlentherapie beobachteten gravierenden cerebralen Störungen lassen sich nicht in einen eindeutigen Zusammenhang mit der Strahlentherapie bringen. Da bei den Makroadenomen eine vollständige Tumorentfernung oft nicht gelingt, eine Normalisierung der Hormonwerte bei den hormonaktiven Makroadenomen nur in etwa 30 % möglich ist und auch dann die Rezidivrate hoch liegt, kommt der postoperativen Strahlentherapie weiterhin eine wichtige Rolle zu. Die sofortige postoperative Strahlentherapie scheint dabei bessere Ergebnisse zu bringen, als wenn bis zum Eintreten eines Rezidivs gewartet wird.

Übersicht über Normalwerte / Stimulations- und Suppressionsteste

Hormon	Normalwert	Funktionstest mit	normal	Reaktion pathologisch
ACTH	20 - 80 µg/ml	Lysin-Vasopressin-Test CRF Dexamethason	Anstieg (wird nicht mehr empfohlen) keine Stimulierbarkeit	 unzureichende Suppression
Cortisol	10 - 21 µg/dl = 100 - 210 µg/ml	ACTH IHT CRF	Anstieg auf ca. das Doppelte Anstieg	
FSH	♂ 0,8 - 2,5 ng/ml ♀ 0,8 - 3,0 ng/ml	LRH	2,5 ng/ml	
LH	♂ 0,9 - 4,0 ng/ml ♀ 0,8 - 3,7 ng/ml	LRH	2,5 ng/ml	
hGH	Wachstumshormon bis 11 Jahre 0,10 ng/ml ab 11 Jahre 0,5 ng/ml	TRH	kein Anstieg	starr od. paradoxer Anstieg
HGH		IHT. (Senkung des BZ auf 50 mg/100 ml oder 50 % des Ausgangswertes)	Anstieg auf mindestens 7 ng/ml	
		OGTT	Abfall auf 2 ng/ml	ungenügende Suppression od. paradoxer Anstieg
STH		L-Dopa-Test	Anstieg	starr od. paradoxer Anstieg 50 %
		Argintest	obsolet	
Oestrogene ♀	30 - 450 µg/ml	-	-	-
Testosteron ♂	bis 40 Jahre 4,0 - 9,0 ng/ml über 40 Jahre 2,5 - 7,5 ng/ml	-	-	-
Prolaktin	♂ - 350 µE/ml od. 0,15 ng/ml ♀ - 500 µE/ml od. 2,8 - 20 ng/ml	TRH	Anstieg 30 % Ausgangswert	
Parathormon	200 - 300 µg/ml			
T ₃	60 - 220 ng/dl			
T ₄	4,5 - 12 ng/dl			
TBG	1,0 - 3,0 mg %			
TSH	0,16 - 5 µE/ml	TRH	Anstieg 5,6 - 17,6 µE/ml	fehlender Anstieg
T ₄ TBG-Quotient	2,1 - 4,2 ng/ml			
Phosphor	4,0 mg %			

I. Literaturverzeichnis

1. Acher, R.:
Chemistry of neurohypophyseal hormones in Harris G.W.,
Donovan B.T. (eds.)
The pituitary gland. Vol 3, 269-287
2. Almquist, S.; Dahlgren, S.; Natter, G.; Sundbom, L.:
Brain necrosis after irradiation of the hypophysis in
Cushing's Disease.
Acta Radiol. Ther. 2 (1984), 179-188
3. Althoff, P.H.; Schöffling, K.:
Zur medikamentösen Therapie von Hypophysentumoren.
Internist 26 (1985), 280-292
4. Arizistabal, S.; Caldwell, W.L.; Avila, J.:
The relationship of time-dose fractionation factors to
complications in the treatment of pituitary tumours by
irradiation.
Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 2 (1977), 667-673
5. Atkinson, F.R.B.:
Acromegaly London.
John Bale Sons & Danielson Ltd. (1932)
6. Atkinson, A.B.; Allen, I.V.; Gordon, D.S.; Hadden, D.R.;
Maguire, C.J.F.; Trimble, E.R.; Lyons, A.R.:
Progressive visual failure in acromegaly following ex-
ternal pituitary irradiation.
Clin. Endocrinol. 10 (1979), 469-479
7. Autunes, J.L.; Housepian, E.M.; Frantz, A.G.:
Prolactin secreting pituitary tumours.
Ann. Neurology 2 (1977), 148-153
8. Beclere, A.:
The radio-therapeutic treatment of tumours of the hypo-
physis, gigantism and acromegaly.
Archives of the Röntgen Ray 10 (1909), 142-150

9. Bouchard, J.:
Radiation Therapy of Tumors and Diseases of the Nervous System.
Philadelphia Lea & Febiger (1966), 181-206
10. Buchfelder, M.:
Effekte der postoperativen Radiotherapie para- und suprasellärer Hypophysenadenome.
Inaugural-Dissertation, Med. Fakultät der Friedrich Alexander Universität Erlangen - Nürnberg 1984
11. Burt, A.S.; Velardo, J.T.:
Cytology of the human adenohypophysis as related to bioassays for tropic hormones.
J. Clin. Endocr. 14 (1954), 979-996
12. Chretien, M.:
Adipositas und lipolytische Hypophysenhormone.
Triangel 13 (1974), 63-72
13. Chang Chu Huai, M.D.; Lawrence, J.; Pool, M.D.:
The Radiotherapy of Pituitary Chromophobe Adenomas.
Radiology 89 (1967), 1005-1016
14. Clark, A.J.; Mashiter K.; Goolden A.W.; Joplin, G.F.:
Hyperprolactinaemia after external irradiation for acromegaly.
Clin. Endocrinol (Oxf) 17 (1983); 291-295
15. Cushing, H.:
The pituitary body and its disorders.
Philadelphia J.B. Lippincott Co. 1912
16. Cushing, R.:
Surgical experiences with pituitary disorders
J.A.M.A. 63 (1914), 1515-1525
17. Dawson, K.G.; Beck, J.C.:
Early and late effects of growth hormone on the rat diaphragm.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 127 (1968), 617-620

18. Derome, P.J.; Peillon, F.; Bard, R.H.; Jedynac, C.P.; Racadot, J.; Guiot, G.:
Adenomas à prolactine: Resultats du traitement chirurgical.
Nouv. Presse Méd. 8 (1979), 577-583
19. Dohan, F.C.; Raventos, A.; Boucot, N.; Rose, E.:
Röntgen therapy in Cushing's syndrome without adrenocortical tumor.
J. Clin. Endocrinol. and Metabolism 17 (1957), 8-32
20. Eastman, R.C.; Gorden, P.; Roth, J.:
Conventional supravoltage irradiation is an effective treatment for acromegaly.
J. Clin. Endocrinol. and Metabolism 48 (1979), 931-940
21. Edmonds, M.W.; Simpson, W.J.K.; Meakin, J.W.:
External irradiation of the hypophysis for Cushing's disease.
California Medical Association Journal. 107 (1972), 860-862
22. Ehrlichmann, R.C.; Meaklin, J.W.; Simpson, W.J.:
Review of 154 patients with non-functioning pituitary tumours.
Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys. 5 (1977), 1981-1986
23. Emmanuel, I.G.:
Historical aspects of radiotherapy, present treatment technique and results.
Clin. Radiology 17 (1966), 154-160
24. Fahlbusch, R.; Grume, T.; Aulich, A.; Wende, S.; Steinhoff, H.; Lanksch, W.; Kazner, E.:
Suprasellar tumours in the CT scan.
In: Lanksch, W.; Kazner, E. (Hrsg.)
Cranial Computerized Tomography.
Springer Verlag, Berlin 1976

25. Fahlbusch, R.; Rjosk, H.K.; v. Werder, K.:
Treatment of pituitary Adenomas Eds. Fahlbusch K. u. v.
Werder K.
Thieme Verlag Stuttgart 1977 und 1978
26. Fahlbusch, R.; Marguth, F.:
Development in surgical treatment of pituitary adenomas.
Neurosurg. Rev. 1/2 (1978), 5-13
27. Fahlbusch, R.:
Surgical failures in prolactinomas. In: Derome, P.J.,
C.P. Jedyac, F. Peillon (Ed.): Pituitary Adenomas.
Asclepios France, Paris 1980
28. Fahlbusch, R.; Stass, P.:
Hypophysenadenome - Stand der Diagnostik und Therapie.
Münch. med. Wschr. 123 (1981), 529-545
29. Fahlbusch, R.; Marguth, F.:
Tumoren der Hypophyse. In: Dietz H., Umbach W., Wüllen-
weber G. (Hrsg.).
Klin. Neurochir. Thieme Verlag, Stuttgart (1983)
30. Fahlbusch, R.; Buchfelder, M.; Schrell, U.:
Neurochirurgische Therapie neuroendokrinologischer Stö-
rungen.
Internist 26 (1985), 293-301
31. Fahlbusch, R.; Schrell, U.; Buchfelder, M.:
Neurochirurgische Behandlung von Adenomen der Hypophyse.
Nervenheilk. 4 (1985), 7-16
32. Fahlbusch, R.; Buchfelder, M.:
Present status of neurosurgery in the treatment of pro-
lactinomas.
Neurosurg. Rev. 8 (1985), 195-205

33. Fischbach, H.:
Die Problematik der Klinik, Diagnostik und Therapie der Hypophysenadenome.
Inaugural Diss. Neurochirurg. Klinik des Katharinen Hospitals der Stadt Stuttgart 1984
34. Fletscher, G. H.M.D.:
Textbook of Radiotherapy (Second edition)
Lea & Felber (1975) Philadelphia
35. Fukamachi, A.; Wakao, T.; Akai, J.:
Brain stem necrosis after irradiation of pituitary adenoma.
Surg. Neurol. 18 (1982), 343-350
36. Giovanelli, M.A.; Gaini, S.M.; Tomei, G.; Motti, E.D.F.; Villani, R.:
Acromegaly: Surgical failures and recurrences. In: Dero-me, P.J., Jedynac C.P., Peillon F.
Second European Workshop on Pituitary Adenomas.
Asclepios, France 1980
37. Girod, C.:
Histochemistry of the adenohipophysis. In: Handbuch der Histochemie. Hrsg. von W. Graumann und K.H. Neumann, Bd. 8 Teil 4
G. Fischer (1976) 1-103
38. Goldberg, M.G.; Sheline, G.E.; Malamud, N.:
Radiology 80 (1963), 465
39. Gomez, F.; Reyes, F.I.; Faiman, C.:
Nonpuerperal galactorrhea and hyperprolactinemia. Clinical findings, endocrine features and therapeutic responses in 56 cases.
Am. J. Med. 62 (1977), 648-660
40. Gramegna, A.:
Un cas d'acromegalic traité par la radiotherapie.
Rev. neurol. 17 (1909), 15-17

41. Greenhouse, A.H.:
Pituitary sarcoma - a possible consequence of radiation.
J.A.M.A. 190 (1964), 269-273
42. Grossmann, A.; Cohen, B.L.; Charlesworth, M.; Plowman, P.N.; Lesley H. Rees; Wass, J.A.H.; Jones, A.E.; Besser, G.M.:
Treatment of prolactinomas with megavoltage radiotherapy.
Br. Med. J. 288 (1984), 1105-1110
43. Guiot, G.:
In: Fahlbusch, R., v. Werder K. (eds.)
Treatment of pituitary adenomas.
Thieme Stuttgart 1978
44. Halstead, A.E.:
Remarks on the operative treatment of tumours of the hypophysis.
Surg. Gynec. and Obst. 10 (1910), 494-502
45. Hardy, J.; Vezina, J.L.:
Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm.
In: Neoplasia in the Central Nervous System edited by R.A. Thompson and J.R. Green.
Advances in Neurology 15 (1976), 261-274
46. Harris, J.R.; Levene, M.B.:
Visual complications following irradiation for pituitary adenomas and craniopharyngiomas.
Radiol. 120 (1976), 167-171
47. Henderson, W.R.:
The pituitary adenomata. A follow up-study of the surgical results in 338 cases.
Brit. J. Surg. 26 (1939), 811-921
48. Hesch, R.D.; Wagner, T.O.F.:
Medikamentöse Therapie von Hypophysentumoren.
Dtsch. med. Wschr. 107 (1982), 883-886

49. Heuschele, R.; Lampe, I.:
Pituitary irradiation for Cushing's-Syndrome.
Radiol. Clin. Biol. 36 (1967), 27-31
50. Jennings, A.S.; Liddle MD, G.W.; Orth MG, D.N.:
Results of treating childhood Cushing's disease with
pituitary irradiation.
N. Engl. J. Med. 297 (1977), 957-962
51. Kanavel, A.B.:
The removal of tumors of the pituitary by intranasal
route.
J.A.M.A. 53 (1909), 1704-1707
52. Kaplan, E.; Meier, P.:
Nonparametric estimation from incomplete observation.
A. Am. Stat. Assoc. 53 (1958), 457-482
53. Kleinberg, D.L.; Noel, G.L.; Frantz, A.G.:
Galactorrhea: A study of 235 cases, including 48 with
pituitary tumors.
N. Engl. J. Med. 28 (1977), 589-600
54. Kramer, S.:
Indications for, and results of treatment of pituitary
tumors by external radiation. In Diagnosis and Treatment
of Pituitary Tumors, edited by P.O. Kohler and G.T.
Ross.
Excerpta Med. Am. Elsevier (1973), 217-229
55. Landolt, A.M.:
Progress in pituitary adenoma biology: Results of re-
search and clinical applications.
Adv. Techn. Stand. Neurosurg. 5 (1978), 3-49
56. Landolt, A.M.:
Hazards of radiotherapy in patients with pituitary
adenomas. In: Derome P.J., Jedynac C.P., Peillon F.
Second European Workshop on Pituitary Adenomas
Asclepios, France 1980

57. Lawrence, J.H.; Tobias, C.A.; Linfoot, J.A. et al:
Successful treatment of Acromegaly: Metabolic and clinical Studies in 145 Patients.
J. Clin. Endocr. 31 (1970), 180
58. Lawrence, A.M. MD.; Pinsky, St. M. M.D.; Goldfine, I.D. M.D.:
Conventional Radiation Therapy in Acromegaly.
Arch. Intern. Med. Vol. 128 (1971), 369-377
59. Light, A.; Du Vigneaud, V.:
On the nature of oxytocin and vasopressin from human pituitary.
Proc. Soc. exp. Biol. 98 (1958), 692-696
60. Linfoot, J.A.:
Heavy ion therapy: alpha-particle therapy of pituitary tumors.
In: Recent Advances in the Diagnosis and Treatment of Pituitary Tumors, edited by J.A. Linfoot.
New York Raven Press (1979), 245-267
61. Marie, P.:
Rev. Med. 6 (1886), 297
62. Martins, A.N.; Johnson, J.S.; Henry, J.M.; Stoffel, T.J.; De Chiro, G.:
Delayed radiation necrosis of the brain.
J. Neurosurg. 47 (1977), 336-345
63. Oordt, P.G.W.J. van:
Nomenclature of the hormone-producing cells in the adenohypophysis. A report of the international committee for nomenclature of the hypophysis.
Gen. comp. Endocr. 5 (1965), 131-134
64. Orth, D.N. MD; Grant, W.; Liddle, M.D.:
Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome.
N. England J. Med. 285 (1971), 243-247

65. Pistenma, D.A.; Goffinet, D.R.; Bagshaw, M.A.; Hanbery, J.W.; Eltringham, J.R.:
Treatment of chromophobe adenomas with megavoltage irradiation.
Cancer 35 (1975), 1574-1582
66. Pistenma, D.A.; Goffinet, D.R.; Bagshaw, M.A.; Hanbery, J.W.; Eltringham, J.R.:
Treatment of acromegaly with megavoltage radiation therapy.
Intern. J. of Radiation Oncology, Biology and Physics 1 (1976), 885-893
67. Powell, H.C.; Marshall, L.F.; Ignelzi, R.J.:
Postirradiation pituitary sarcoma.
Acta Neuropathol. 39 (1977), 165-167
68. Purves, H.D.:
Cytology of the adenohipophysis. In: Harris G.W., Donovan B.T. (eds.) The pituitary gland.
Vol I. pp 147-232 Berkeley-Los Angeles: Universität California Press 1966
69. Rubinstein, L.J.:
Tumours of the central nervous system. In: Atlas of Tumour Pathology, 2nd series.
Armed Forces Institute of Pathology Washington 1972
70. Russfield, A.B.:
The adenohipophysis. In: R.C. Mellors (ed.)
Analytical pathology p. 293 New York:
Blakiston Book Co. 1957
71. Saeger, W.:
Hypophyse in: Pathologie der endokrinen Organe.
In: Spezielle pathologische Anatomie. Hrsg. W. Doerr u. G. Seifert Band 14/1
Berlin - Heidelberg - New York Springer 1981

72. Samaan, N.; Leavens, M.E.; Jesse, J.H. jr.:
Serum prolactin in patients with "functionless" chromophobe adenomas before after therapy.
Acta Endocrino. 84 (1977), 449-460
73. Schloffer, H.:
Zur Frage der Operationen an der Hypophyse.
Beitr. z. klin. Chirur. 50 (1906), 767-817
74. Seki, K.; Seki, M.; Okamura, T.:
The effect of CB-154 on serum follicle stimulating hormone, luteinizing hormone and prolactin in a woman with the amenorrhea-galactorrhea syndrome.
Acta endocr. (Kbh.) 79 (1975), 532
75. Serri, O.M.D.; Rassio, M.Sc.; Eugenio, M.D.Ph.D.; Beauregard Hugues, M.D.; Hardy Jules, M.D.; Somma, M., M.D., Sc.:
Recurrence of Hyperprolactinemia after selective transphenoidal Adenomectomy in women with prolactinoma.
The New Engl. J. Med. 309 (1983), 280-283
76. Sheline, G.E.; Goldberg, M.B.; Feldmann, R.:
Pituitary irradiation for acromegaly.
Radiology 76 (1961), 70-75
77. Sheline, G.E.:
Treatment of nonfunctioning chromophobe adenomas of the pituitary.
Am. J. Roentgenog. Radium Therapy and Nuclear Med. 120 (1974), 553-561
78. Sheline, G.E.:
Pituitary tumors radiation therapy. In: The Pituitary, hrsg. von C. Beardwell, G.L. Robertson, Butterworth.
London 1981, 106-139

79. Spark, R.F.; Baker, R.; Bienfang, D.C.; Bergland, R.:
Bromocriptine reduces pituitary tumor size and hypersec-
tion. Requiem for pituitary surgery.
J. Amer. med. Ass. 247 (1982), 311.
80. Walker, J.M.:
The melanocyte-stimulating hormone. In: Gray H.C.
Bacharach A.A. (eds.)
Hormones in blood Vol. 1, pp. 161-167 London-New-York
Academic Press 1967 a
81. Waltz, T.A.; Brownell, B.:
Sarcoma: a possible late result of effective radiation
therapy for pituitary adenoma: report of two cases.
J. of Neurosurg. 24 (1966), 901-907
82. Werder, K. von:
Wachstumshormone und Prolaktinsekretion des Menschen.
München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1975
83. Werder, K.; Gottsmann, M.; Brendel, C.; Landgraf, R.;
von Lieven, H.; Fahlbusch, R.:
Treatment of prolactinomas : efficiency of radiotherapy.
Acta endocri. (Kbh.) Suppl. 215 (1978), 1
84. v. Werder, K.; Fahlbusch, R.; Rjosk, H.K.:
Behandlung der prolaktinproduzierenden Hypophysentumo-
ren.
Dtsch. med. Wschr. 107 (1982), 887-889
85. v. Werder, K.; Rjosk, H.K.:
Derzeitiger Stand der Diagnostik und Therapie der Pro-
laktinome.
Akt. Endokr. Stoffw. 5 (1984), 42-47
86. Williams, R.A.; Jacobs, H.S.; Kurzt, A.B.; Miller,
J.G.B.; Oakley, N.W.; Spathis, G.S.; Sulway, M.J.;
Nabarrow, J.D.N.:
The treatment of acromegaly with special reference to
transspenoidal hypophysectomy.
Quarterly J. of Med. 44 (1975), 79-98

87. Wilson, C.B.:

Neurosurgical management of large and invasive pituitary tumors. In: Clinical Management of pituitary Disorders edited by G.T. Tindall and W.E. Collins.

New York Raven Press (1979), 335-342

88. Winkelmann, W.:

Hypophyse und Hypothalamus in Lehrbuch der inneren Medizin. Hrsg. von W. Siegenthaler u.a.

Stuttgart - New York Thieme 1984

Lebenslauf

Am 15. April 1957 wurde ich als zweites Kind des Frauenarztes Dr. Max Oettle und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Baur, in 8908 Krumbach/Schwaben geboren.

Nach Besuch der dortigen Grundschule von 1963 - 1967 wechselte ich in das Simpert-Kraemer-Gymnasium Krumbach über. Die letzten drei Jahre des Gymnasiums verbrachte ich an der Urspring-Schule in Schelklingen, wo ich am 10. Mai 1976 mein Reifezeugnis erhielt.

Mein Medizinstudium nahm ich zum Wintersemester 1976 an der Universität Padua (Italien) auf, nachdem ich vorher an der Universität Perugia eine italienische Sprachprüfung abgelegt hatte.

1978 konnte ich dann mein vorklinisches Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München fortsetzen. Dort legte ich 1981 die ärztliche Vorprüfung ab. Nach Bestehen der drei Abschnitte der ärztlichen Prüfung (1982, 1984, 1985) wurde mir am 13. November 1985 die Approbation als Arzt erteilt.

Am 3. Februar 1986 wurde ich als Stabsarzt zum Grundwehrdienst einberufen.

Ernst Oettle

Herrn Priv. Doz. Dr. med. R. Rohloff, Oberarzt der Abteilung Strahlentherapie an der Radiologischen Universitätsklinik, München, danke ich für die Überlassung des Themas und seine Unterstützung bei der Erstellung dieser Dissertation.

Herrn Prof. Dr. med. R. Fahlbusch, jetzt Direktor der Neurochirurgischen Klinik der Universität Erlangen/Nürnberg, der während seiner Tätigkeit an der Neurochirurgischen Universitätsklinik München, den größten Teil der Patienten selbst operiert und mir Einblick in die Operationsprotokolle gewährt hat, danke ich ebenso wie seinem Mitarbeiter, Dr. med. M. Buchfelder, für die Überlassung wichtiger Literatur. Letzterer stellte mir auch dankenswerterweise zahlreiche Unterlagen gemeinsam erfaßter Patienten zur Verfügung und gab mir ebenfalls praktische Hinweise für die Abfassung dieser Arbeit.

Herr Dr. med. habil. Oeckler, Oberarzt der Neurochirurgischen Universitätsklinik, München, stand mir dankenswerterweise auch hilfreich zur Verfügung.

Fast alle endokrinologischen Befunde stammen aus der Medizinischen Klinik, Innenstadt der Universität München, wofür ich dem Leiter der Endokrinologischen Abteilung, Prof. Dr. med. K. v. Werder und Prof. Müller bestens danke.



